UNIVERSITÉ DE REIMS

ANNÉE 1971 N° 2

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DOCTORAT D'ÉTAT)

par

Anne-Marie MORFAUX-COLLOTTE

ALCALOIDES DES FEUILLES D'HUNTERIA EBURNEA (Pichon)
APOCYNACÉES
STRUCTURE DE L'EBURNAPHYLLINE

soutenue le 11 Décembre 1971

JURY : Président : Monsieur J. LE MEN
Examinateurs : Monsieur M. QUIRIN
Monsieur J. LÉVY
Madame L. LE MEN-OLIVIER

UNIVERSITÉ DE REIMS

ANNÉE 1971 N° 2

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DOCTORAT D'ÉTAT)

par

Anne-Marie MORFAUX-COLLOTTE

ALCALOIDES DES FEUILLES D'HUNTERIA EBURNEA (Pichon)

APOCYNACÉES

STRUCTURE DE L'EBURNAPHYLLINE

---

soutenue le 11 Décembre 1971

JURY : Président : Monsieur J. LE MEN
Examinateurs : Monsieur M. QUIRIN
Monsieur J. LÉVY
Madame L. LE MEN-OLIVIER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE PHARMACIE DE REIMS

DOYEN : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

M.M.	M. AUROUSSEAU	Pharmacodynamie
	J. GARDENT	Chimie Organique
	J. LE MEN	Pharmacie Chimique
	J. LÉVY	Pharmacie Galénique
	M. QUIRIN	Matière Médicale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M.	R. DOURIS	Physique
	J. DUCHENNE	Microbiologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M.	J. CLAUDE	Toxicologie
	G. LEDOUBLE	Chimie Minérale
Mme	L. LE MEN - OLIVIER	Pharmacie Galénique

SECRETAIRE DE LA FACULTE ..... M. LAVIGNE

BIBLIOTHECAIRE ..... Mme J. PITHOIS

à Monsieur le Professeur Jean LE MEN

qui a bien voulu me faire l'honneur

de présider le Jury de cette thèse.

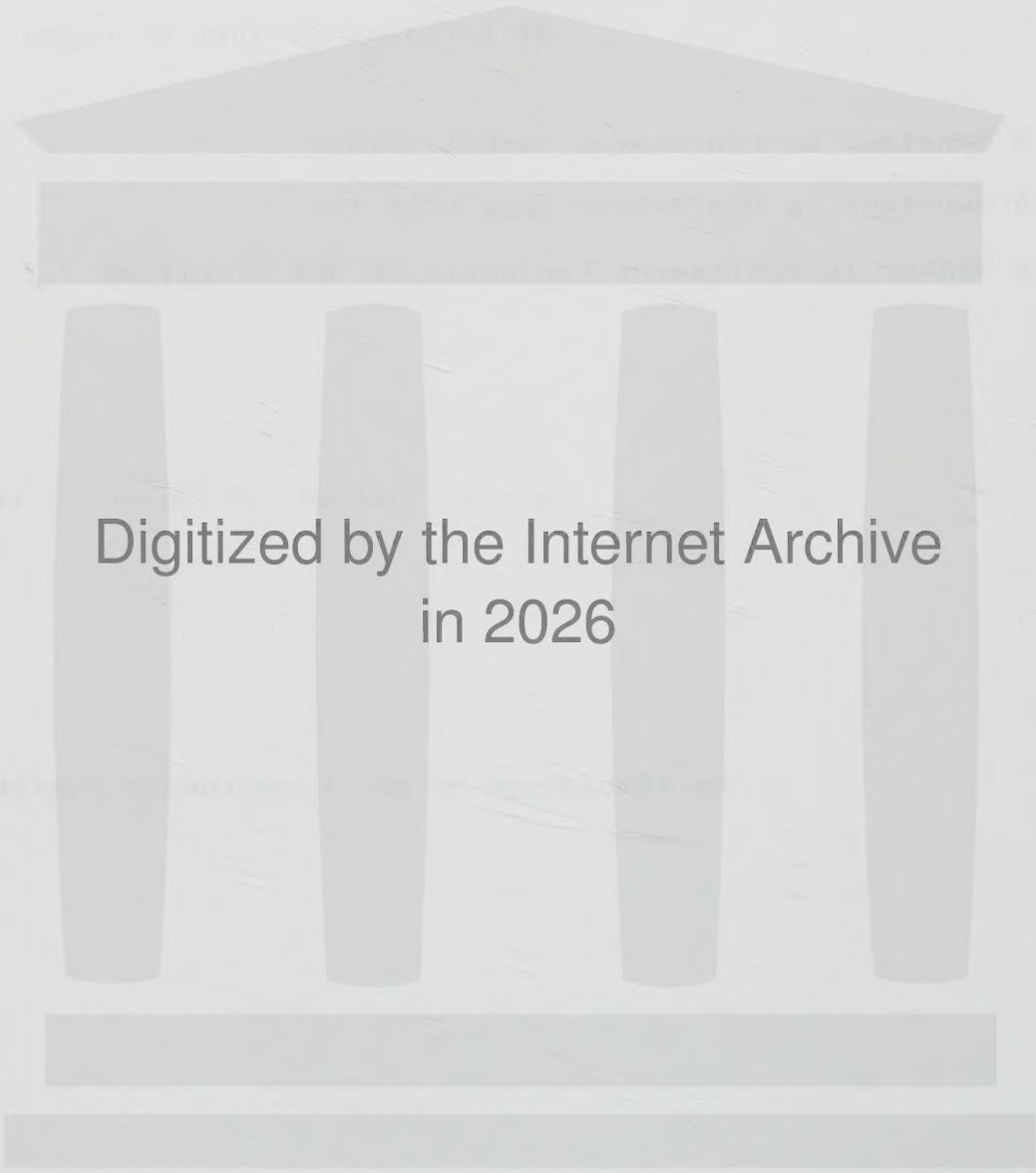
à Monsieur le Professeur Michel OUIRIN

à Monsieur le Professeur Jean LÉVY

à Madame le Professeur Louisette LE MEN - OLIVIER

qui ont accepté de juger ce travail.

En témoignage de ma respectueuse gratitude.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0010

à Monsieur Jean LE MEN,

Professeur à la Faculté

de Pharmacie de REIMS,

Directeur de l'U.E.R. Pharmacie de REIMS,

qui m'a accueillie dans le groupe de chercheurs qu'il dirige et m'a confié ce travail, m'a prodigué conseils et encouragements pour mener à bien cette étude.

En témoignage de profonde gratitude et de respectueux attachement.

à Monsieur Michel QUIRIN

Professeur à la Faculté

de Pharmacie de REIMS

qui a suivi mes recherches avec intérêt

En témoignage de ma vive gratitude.

à Monsieur le Professeur Jean LÉVY

Professeur à la Faculté de

Pharmacie de REIMS,

qui m'a conseillé tout au long de mon travail

En témoignage de ma vive gratitude.

à Monsieur Maurice-Marie JANOT
Membre de l'Institut,
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances
Naturelles du Centre National de la Recherche
Scientifique de GIF-sur-Yvette,
Professeur à la Faculté de Pharmacie de PARIS,

qui a grandement facilité la création
et le développement du groupe de recher-
che rémois et l'a soutenu avec une affec-
tueuse sollicitude.

En témoignage de très respectueuse gratitude.

à mon époux,

à mes enfants,

En témoignage de ma vive affection

à ma famille,

à mes amis,

En témoignage de mon attachement.

I N T R O D U C T I O N

Monsieur le Professeur LE MEN dirige, à l'U.E.R. de Pharmacie de REIMS, une équipe de chercheurs qui entreprend principalement des recherches sur les alcaloïdes indoliques des Apocynacées.

Les alcaloïdes de l'Hunteria eburnea appartiennent à ce groupe et, Monsieur le Professeur LE MEN a bien voulu me confier l'étude des feuilles de cette Apocynacée africaine dont les graines étaient parallèlement étudiées dans le laboratoire (39).

L'HUNTERIA EBURNEA est un arbre ou arbuste de Côte d'Ivoire, ayant de 6 à 40 mètres de hauteur, à rameaux pendants, fréquemment rencontré dans les sous-bois des forêts humides. L'écorce grise, lisse et peu épaisse renferme un latex blanc abondant.

Le bois jaune très dur est utilisé, de la même manière que le buis, pour la confection de menus objets indigènes.

Les fleurs de couleur blanche, odorantes et fugaces sont généralement groupées en petites cymes terminales ou axillaires.

Le fruit est une baie cortiquée de 4 à 6 cm de diamètre, jaune orangée, renfermant au sein d'un suc mucilagineux de quinze à vingt graines (2) (36).

Les indigènes africains utilisent cette plante pour ses propriétés thérapeutiques, dans les cas de douleurs abdominales et de migraines. L'Hunteria eburnea a déjà retenu l'attention des pharmacologues et des phytochimistes:

les extraits aqueux d'Hunteria eburnea (12-40) provoquent une chute de la pression sanguine. Un brevet allemand (12) revendique l'emploi de sels d'alcaloïdes extraits des écorces de tronc et de racine comme médicament hypotenseur. Cette activité (12-13-17-18-19-40-41) serait due essentiellement à un alcaloïde de nature ammonium quaternaire : l'huntériamine (41).Vingt-huit autres alcaloïdes ont été extraits des écorces (1-3-4-6-8-22-27-32-41-43).

Les graines, étudiées dans notre laboratoire, (34-39) sont particulièrement riches en éburnamonine (34) et cet alcaloïde " tonique" (44) parait agir favorablement sur la circulation générale (16).

Les feuilles n'avaient pas jusqu'alors retenu l'attention des phytochimistes. Leur étude nous a été confiée en vue de déterminer la nature des alcaloïdes présents et leurs relations avec le contenu alcaloïdique des autres parties de la plante.

L'extraction, par des procédés classiques, a fourni les bases totales à partir desquelles huit alcaloïdes purs ont été séparés (30): six ont été identifiés à des produits connus, un septième apparemment nouveau mais isolé en trés faible quantité n'a pu etre étudié; le huitième alcaloïde a été désigné sous le nom d'éburnaphylline, sa structure originale a été établie,

arbre

branche

Hunteria eburnea

Notre travail sera exposé selon le plan suivant :

CHAPITRE I : ETUDE BOTANIQUE

CHAPITRE II : ETUDES CHIMIQUES PERSONNELLES

A. CHIMIE EXTRACTIVE

- extraction des alcaloïdes totaux
- isolement des alcaloïdes purs
- caractérisation des alcaloïdes connus

B. CHIMIE STRUCTURALE

- analyse spectrale
- analyse fonctionnelle
- hypothèse structurale globale
- corrélation chimique avec un dérivé de la polyneuridine.

CONCLUSION

CHAPITRE III Partie expérimentale

Je ne saurais commencer l'exposé de ce travail sans adresser mes remerciements à :

Monsieur le Directeur Général de l'O.R.S.T.O.M. et au personnel du centre d'ADIOPODOUME (Côte d'Ivoire), pour la fourniture de la matière première nécessaire à cette étude.

Monsieur le Docteur B.C. DAS, chargé de recherches au Centre National de la Recherche Scientifique à GIF-sur-Yvette, qui a accepté d'effectuer les spectres de masse.

Mes remerciements s'adressent également aux chercheurs de notre laboratoire :

- Mme M.J. HOIZEY, M.F. QUTRIN, Mme G. GILLET, Melle F. TITEUX, M.M. L. DOUZOUA, M. MANSOUR, Melle M.J. JACQUIER, M.M.P. THEPENIER et B. RICHARD dont la collaboration amicale m'a été précieuse.

Il m'est agréable d'exprimer ma gratitude:

à tous mes Maîtres, Professeurs à la Faculté de Pharmacie de NANCY qui m'ont guidée durant mes études de Pharmacien

à MM. les Professeurs de l'U.E.R. de Pharmacie de REIMS: MM.M. UROUSSEAU, J. GARDENT, R. DOURIS , J. DUCHENE, R. CLAUDE et tout particulièrement M G. LEDOUBLE, qui a réalisé, avec l'aide de son assistant J.M. PANAS, et celle de P. SIGAULT, certains spectres de masse.

J'adresse également toute ma reconnaissance

à tous mes camarades Maîtres-Assistants, Assistants, chercheurs et moniteurs, et en particulier

à Melles O. ALBERT, A. DESPLACES, Mme M.C. LEVY
à Mme CHOISY, Melle J. FONTAINE, M.M. P. MAUPERIN, C. PIERRON

à Melle M. D' PONT

à Mme PITHOIS, Bibliothécaire de la Faculté

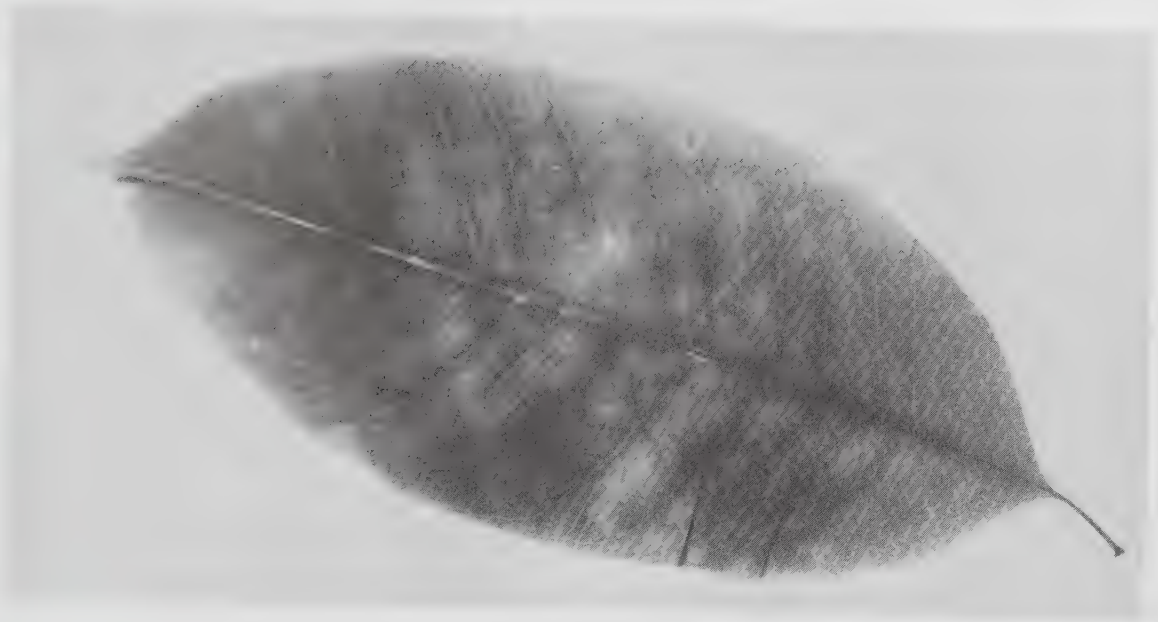
qui, à des titres divers, m'ont aidé à la réalisation de ce travail.

Je ne saurais oublier le concours apporté par Mme LE PETIT COLIN, M.M. R. BERTHET, F. GOBINET, R. POURIL, et J. WALTHENER .

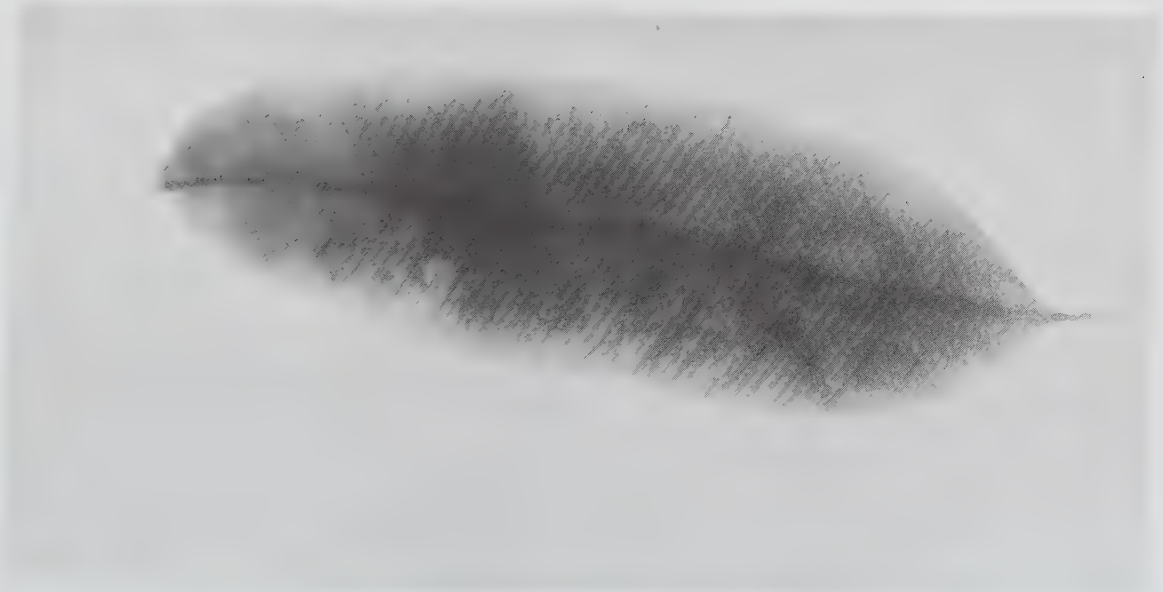
Qu'ils reçoivent mes remerciements.

CHAPITRE I

ETUDE BOTANIQUE



Feuille d'Hunteria eburnea



Feuille de Picralima nitida

M. PICHON divise la famille des Apocynacées en trois sous-familles :

1) - LES PLUMIERIOIDEES

2) - LES CERBEROIDEES

3) - LES ECHITOIDEES

Le genre Hunteria se place dans la sous-famille des Plumerioïdées qui se subdivise elle-même en sept tribus différenciées par les caractères du fruit et des anthères.

La tribu des Carissées à laquelle appartient l'Hunteria (35), comporte huit sous-tribus, c'est à la sous-tribu des PLEIOCARPINEES que se rattache le genre Hunteria.

La nervation des feuilles présente un grand intérêt dans la classification systématique des Pleiocarpinées (36). On en distingue deux types :
Le type Tetradoa et le type Hunteria se différenciant principalement par les nervures secondaires :

- type Tetradoa: nervures secondaires peu nombreuses et espacées, fortement incurvées.

- type Hunteria: nervures secondaires plus nombreuses et serrées, droites ou peu incurvées.

Le genre Hunteria était antérieurement confondu avec le genre Picralima et l'Hunteria eburnea Pichon avec le Picralima gracilis A. Chevalier (24-36).Le nom vernaculaire de l'Hunteria eburnea est, selon Aubreville (2) DEMOUAIN. En langage indigène, le nom DEMOUAIN désigne à la fois deux espèces. Aubreville précise que le Demouain à gros fruit correspond au Picralima nitida et le Demouain à petit fruit à l'Hunteria eburnea . Par la nervation de leurs feuilles, ces deux espèces appartiennent au type

Hunteria. Leur ressemblance ayant parfois conduit à des erreurs, il était intéressant de procéder à une étude morphologique et micrographique comparative, que nous avons pu entreprendre sur des feuilles fraîches grâce à l'obligeance de l'O.R.S.T.O.M. d'ABIDJAN.

I) MORPHOLOGIE DES FEUILLES

L'étude morphologique des feuilles d'Hunteria eburnea et de Picralima nitida a permis de dégager les caractères communs à ces espèces et leurs caractères spécifiques.

	HUNTERIA EBURNEA	PICRALIMA NITIDA
couleur	vert jaune	vert foncé
disposition	opposées-décussées sans stipule dans un même plan	opposées-décussées sans stipule dans un même plan
aspect	mat	brillant (pellicule cireuse)
	glabres sur les deux faces	glabres sur les deux faces
consistance	herbacée	charnue
pétiole	dressé	étalé
limbe	étalé, elliptique	étalé, oblong
apex	moyen	court

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur J.MOUTON, Maître de Recherches principal de l'O.R.S.T.O.M. à l'Institut de Botanique de la Faculté des Sciences d'ORSAY, qui a eu la complaisance de nous communiquer, avant publication, ses travaux en cours sur les feuilles d'un grand nombre d'arbres de Côte d'Ivoire comprenant l'Hunteria eburnea et le Picralima nitida.

	HUNTERIA EBURNEA	PICRALIMA NITIDA
base	cunée sigmoïde	cunée sigmoïde
bord	entier, légèrement ondulé	ourlé sur la face inférieure
taille	L = 18 à 19 cm l = 8 à 8,5 cm	L = 18 à 23 cm l = 6 à 8,5 cm
poids au cm^2 après 24 h. à l'étuve à 100°		
avec nervure primaire	9,25 mg	12 mg
limbe	7 mg	10 mg
nervure primaire	type axe	type axe
-supérieure	vert clair	concolore, creusée en sillon
-inférieure	vert jaune saillante arrondie	concolore section triangulaire
nervure secondaire	une quinzaine brochidodrome * arche	une vingtaine brochidodrome arche
nervure tertiaire	réticulé polygonal	réticulé polygonal
sève	latex blanc	latex fluide blanc

* brochidodrome: signifie nervation bouclée et fermée.

CARACTERES DIFFERENTIELS DES FEUILLES

D'HUNTERIA EBURNEA et de PICRALIMA NITIDA

ervation: type Hunteria

groupement des feuilles:
opposées - décussées,
sans stipule
situées dans un même plan

absence de poils:
feuilles glabres sur les deux faces
sans domatie

sève blanche, laiteuse

apex

- limbe elliptique
- aspect mat
- consistance [illegible]
- surface moyenne : 70 cm^2
- nervure primaire: arrondie sur la face inférieure
- nervation brochidodrome arche, décrivant une boucle le long du bord du limbe
- nervation tertiaire à longues mailles longitudinales dans le champ intersecondaire

HUNTERIA EBURNEA

- limbe oblong
- aspect luisant
- consistance charnue
- surface moyenne : 100 cm^2
- nervure primaire: de section triangulaire sur la face inférieure
- nervation brochidodrome arche avec nervure marginale rectiligne
- bord du limbe formant bourrelet sur la face inférieure

PICRALIMA NITIDA

II - ETUDE MICROGRAPHIQUE DES FEUILLES DE L'HUNTERIA EBURNEA ET DU PICRALIMA NITIDA

Préparation des coupes:

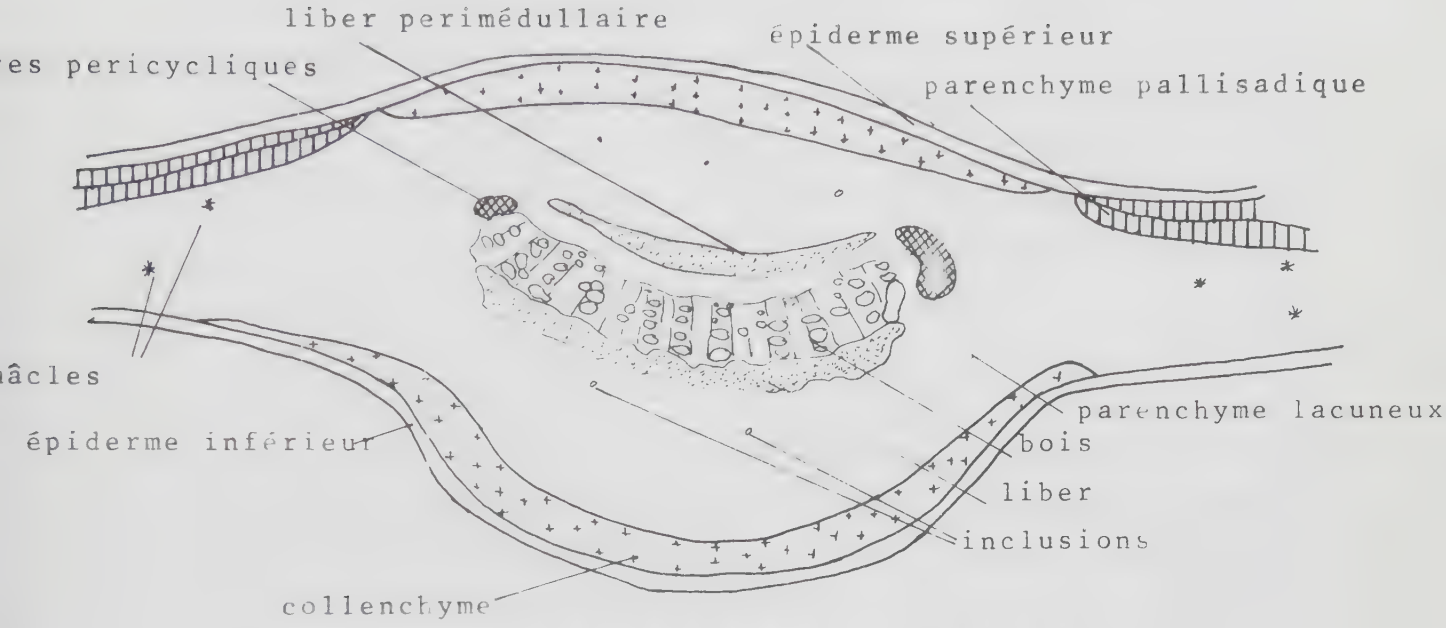
Les coupes de feuilles fraîches sont traitées par l'hypochlorite de sodium, lavées, colorées par le vert d'iode, lavées, passées dans le rouge carmin, lavées longuement à l'eau pure. Les coupes obtenues sont montées dans de l'eau glycérinée, observées à l'aide d'un microscope BBT Krauss. Les lames sont photographiées sur microscope ORTHOLUX au moyen de l'équipement ORTHOMAT Leitz.

1°) Nervure

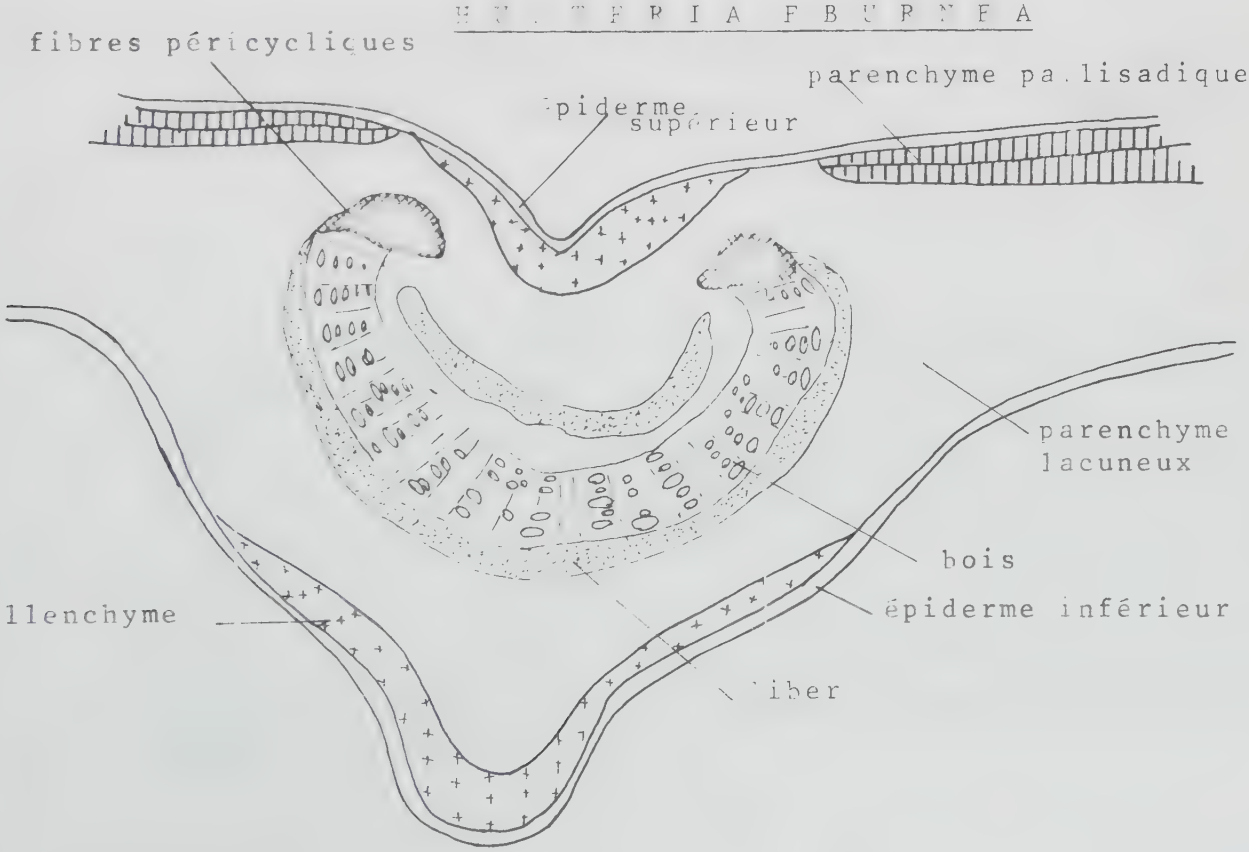
a) caractères spécifiques:

La forme au niveau de la nervure primaire, est très différente selon qu'il s'agit de l'Hunteria eburnea ou du Picralima nitida . A la face supérieure, la nervure de l'Hunteria eburnea est très légèrement bombée, alors que celle du Picralima nitida présente un net sillon visible à l'oeil nu. A la face inférieure, la nervure de l'Hunteria eburnea est en arc de cercle, et celle du Picralima nitida présente une section triangulaire, avec une protubérance en son milieu.

L'aspect du faisceau libero-ligneux est également différent: il suit une courbe peu accentuée chez l'Hunteria eburnea tandis que chez le Picralima nitida l'arc de cercle plus creusé se termine à chaque extrémité par une sorte de boucle.



H T . T F R I A F B U R N E A



P I C P A L I N A S I T I D A

b) Caractères communs:

L'épiderme supérieur et l'épiderme inférieur possèdent une cuticule épaisse. Il existe du collenchyme sous les deux épidermes; il y a en plus du liber et du bois, du liber périmédullaire et des fibres péricycliques. Les cellules du parenchyme et du liber présentent de nombreuses inclusions (chloroplastes, mâcles et prismes d'oxalate de calcium, laticifères).

2 - Limbe

Le limbe est asymétrique chez les deux espèces. Sous l'épiderme supérieur à cuticule épaisse, le parenchyme palissadique est formé de deux assises de cellules. Le parenchyme lacuneux qui lui fait suite possède de nombreuses inclusions dans les cellules. Les stomates sont situés sur l'épiderme inférieur. Les memes caractères se retrouvent dans le limbe de l'Hunteria eburnea et du Picralima nitida

CONCLUSION

Certains caractères morphologiques sont bien différenciés chez les deux espèces, tels que la forme de la feuille, son aspect et sa consistance. La coupe des feuilles présente un intérêt de différenciation au niveau de la nervure primaire par la forme spécifique de la section et l'aspect du faisceau libero-ligneux.

L'examen attentif de ces caractères distinctifs devrait permettre d'écarter les erreurs accidentelles ou les falsifications.

Hunteria eburnea

Picralima nitida

coupe de feuilles

CHAPITRE II

ETUDES CHIMIQUES PERSONNELLES

Ce chapitre comporte deux sous-chapitres:

A) CHIMIE EXTRACTIVE

B) CHIMIE STRUCTURALE

Sous-chapitre A

CHIMIE EXTRACTIVE

Ce sous-chapitre est lui-même divisé en trois parties :

1ère partie: extraction des alcaloîdes totaux

2ème partie: isolement des alcaloïdes purs

3ème partie: caractérisation des alcaloïdes connus.

Première partie

Extraction des alcaloïdes totaux

Le travail a été conduit d'abord sur un lot homogène de 2 kg de feuilles sèches provenant de la plantation du centre O.R.S.T.O.M. d'ABIDJAN.

La poudre de feuilles est alcalinisée par trituration avec de l'ammoniaque diluée au demi, puis lixiviée par de l'éther après macération d'une nuit.

L'éther d'extraction obtenu est épuisé par de l'acide sulfurique dilué; la phase aqueuse acide, alcalinisée avec de l'ammoniaque, est extraite par de l'éther. Les solutions éthérées abandonnent, par distillation complète du solvant, un résidu de 8,53 g formé par les alcaloïdes totaux, soit un rendement de 4,26 g/kg.

Au cours de ce travail divers lots de feuilles récoltées à des périodes variables de la végétation ont été analysés: les rendements ont oscillé entre 1,04 et 6,50 g/kg.

Deuxième partie

Isolement des alcaloïdes purs

a) par cristallisation directe

Par cristallisation directe des bases totales dans l'acétone, on obtient un mélange cristallisé de deux produits (alcaloïdes IV et VIII) pesant 950 mg. Ces deux alcaloïdes sont ensuite séparés par chromatographie séparative sur couche épaisse.

b) par chromatographie sur colonne

Les eaux-mères acétoniques de cristallisation sont mises à sec et le résidu (7,58 g) est dissous dans du benzène.

Après filtration d'un insoluble (1,5 g), la solution benzènique est chromatographiée sur une colonne d'alumine, l'élution progressive est réalisée par des solvants ou des mélanges de solvants de polarité croissante : benzène, benzène-éther, éther, éther-méthanol, puis méthanol seul.

Les fractions recueillies sont étudiées par chromatographie sur couche mince.

Celles qui possèdent le même chromatogramme sont réunies et soumises à un essai de cristallisation dans différents solvants.

Huit alcaloïdes sont isolés de cette manière, à l'état pur. Le schéma de ce fractionnement est représenté sur le tableau I (p. 28).

TABLEAU I

ELUANT	N° DES FRACTIONS	POIDS DES PRODUITS OBTENUS	ALCALOÏDES PURS ISOLES
zène	1 - 10	15 mg	
	11 -- 14	35 mg	alcaloïde I 35 mg
	15 - 28	162 mg	alcaloïde II : acétyl corymine 23 mg
zène - éther (95-5)	29 - 34	100 mg	
	35 - 39	110 mg	alcaloïde III : desformo corymine 14 mg
zène - éther ourcentage crois- d'éther) 0 0 0	40 - 81	1 506 mg	alcaloïde III : desformocorymine 6 mg alcaloïde IV : corymine 620 mg
er pur	82 - 90	280 mg	13 mg cristallisé (produit impur en c.c.m
r - méthanol 95-5)	91 - 93	308 mg	alcaloïde V : érinine 36 mg alcaloïde VI : érinicine 22 mg
r - méthanol 98--2)	94 - 98	465 mg	alcaloïde VII: geissoschizol 38 mg
r - méthanol 2 à 95-5)	115 - 128	710 mg	alcaloïde VIII: éburnaphylline 67 mg
r - méthanol 0 0 0	129 --147	680 mg	
anol	méthanol I	210 mg	
	méthanol II	560 mg	

Poids total : 5,141 g soit un rendement de 82 %

CHROMATOGRAPHIE UNI - DIMENSIONNELLE

DES ALCALOIDES TOTAUX des feuilles

de l'Hunteria eburnea

---

alcaloïde I (jaune)

acétyl corymine (rouge)

desformocorymine (rouge)

corymine (rouge)

érinine (brun mauve)

érinicine (brun mauve)

geissoschizol (jaune)

éburnaphylline (gris bleu)

plaque alcaline

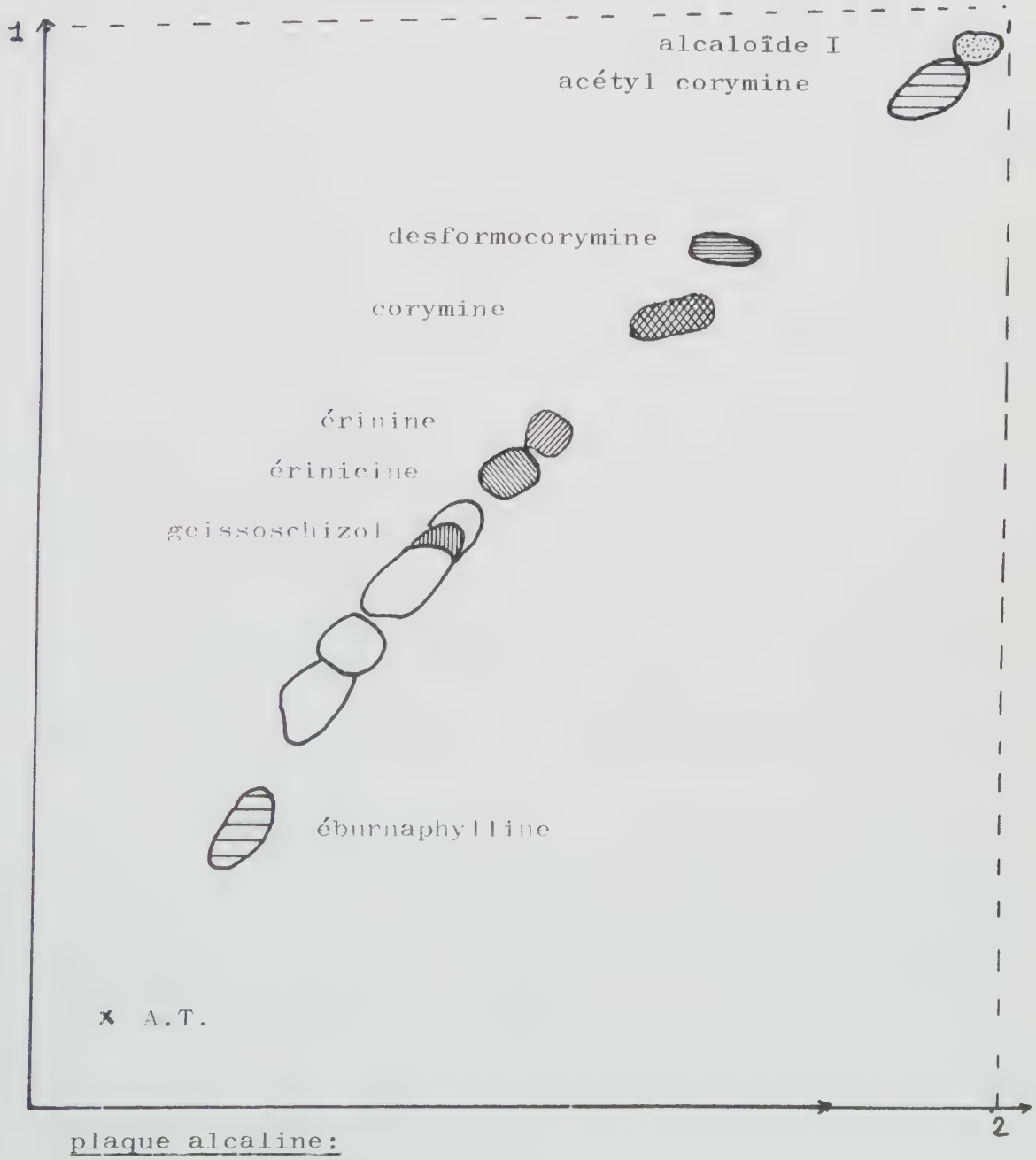
solvant : benzène 60 - éther 40 - méthanol 7

révélation: réactif cérique

CHROMATOGRAPHIE BI - DIMENSIONNELLE

DES ALCALOIDES TOTAUX des feuilles

de l'Hunteria eburnea



plaque alcaline:

solvant : benzène 60 - éther 40 - méthanol 10

Le mélange est utilisé pour les deux développements orthogonaux.

révélation: réactif de Dragendorff.

Troisième partie

Caractérisation des alcaloïdes isolés

Les constantes physico-chimiques des huit alcaloïdes isolés sont rassemblées dans le tableau II (p. 32).

Six sur huit des alcaloïdes isolés ont pu être identifiés à des produits connus par comparaison de leurs propriétés physiques, avec celles antérieurement publiées par divers auteurs.

La comparaison a été poursuivie avec des échantillons d'alcaloïdes de référence (corymine, geissoschizol) ou avec des dérivés obtenus par préparation chimique (acétyl corymine et desformocorymine).

L'alcaloïde VIII, original, appelé éburnaphylline, en raison de son origine foliaire, fera l'objet du sous-chapitre II - B, qui traitera de l'établissement de sa structure et de sa corrélation chimique avec un dérivé de la polyneuridine.

Alcaloïde I:

Cet alcaloïde ne semble s'identifier à aucun produit connu; il présente un chromophore indolique et ne possède pas de fonction ester (spectre I.R.). D'après la valeur du pic moléculaire M⁺ 274 déterminé par spectrographie de masse, il semble correspondre à la formule $C_{19} H_{18} N_2$.

La trop faible quantité disponible n'a pas permis d'élucider la structure de cette base.

Les procédés d'identification des six autres alcaloïdes seront ci-après rapportés.

TABLEAU II

alcaloïdes N°	NOM	FORMULE	POIDS MOLECULAIRE	F	$[\alpha]_D$ solvants a ou b	SPECTRE U.V. MAX. λ nm . LOG ε	SPECTRE I.R. ABSORPTION
I	-	$C_{19}H_{18}N_2$	274	-	-	228 280	pas de bande carbonyle
II	acétyl corymine	$C_{24}H_{28}O_5N_2$	424	195°	- 8°6 (a)	255 (3.97) 312 (3,46)	1.725 cm^{-1} 1.760 cm^{-1}
III	desformocorymine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	354	168°	-154° (a)	255 (3.93) 308 (3,42)	1.725 cm^{-1}
IV	corymine	$C_{22}H_{26}O_4N_2$	382	182°	+25° (a)	255 (4,04) 315 (3,42)	1.725 cm^{-1}
V	érinine	$C_{22}H_{24}O_4N_2$	380	270°	-186° (a)	255 (4.04) 318 (3,43)	1.725 cm^{-1} 1.760 cm^{-1}
VI	érinicine	$C_{22}H_{26}O_4N_2$	382	250°	-149° (a)	255 (3,99) 315 (3,42)	1.745 cm^{-1} 1.600 cm^{-1}
VII	geissoschizol	$C_{19}H_{24}ON_2$	296	228°	- 61° (b)	223 (4.55) 278 (3,92)	pas de bande carbonyle
VIII	éburnaphylline	$C_{21}H_{24}O_4N_2$	368,1731	237°	+15.4°(b)	225 (4,62) 278 (4,00)	1.740 cm^{-1}

(a) chloroforme (b) pyridine

Alcaloïdes II, III et IV

Respectivement identifiés à : l'acétyl corymine, la desformocorymine (*) et la corymine.

La position et l'intensité des bandes d'absorption dans l'U.V. de ces trois alcaloïdes laissent penser que ces trois bases présentent un chromophore du type Ψ-N-C-N et que leur structure doit etre rapprochée de celles des représentants du groupe corymine - échitamine (23).

En fait, l'alcaloïde IV est identique à la corymine précédemment isolée des graines de l'Hunteria eburnea (39). Les alcaloïdes II et III ont pu être identifiés respectivement à l'acétyl corymine, également présente dans les graines de l'Hunteria umbellata, et à la desformocorymine, précédemment décrits (9 - 10). (26). Des échantillons de ces dérivés ont été préparés, pour comparaison, à partir de la corymine.

L'acétyl-corymine a été obtenue par acétylation de la corymine à froid pendant 24 heures au moyen d'un mélange d'anhydride acétique et de pyridine.

L'extraction par le chloroforme après alcalinisation fournit le dérivé acétylé attendu, cristallisant dans l'éther.

La desformocorymine est préparé selon la technique décrite par A.K. KIANG et G.F. SMITH (26). La corymine en solution dans la potasse méthanolique à 2% est chauffée à reflux. Après addition d'eau et élimination du méthanol, la solution aqueuse est extraite par le chloroforme. Le résidu obtenu

---

(*) de façon à ne pas créer de confusion, nous utilisons le nom desformocorymine proposé par A.K. KIANG et G.F. SMITH (26) mais le terme de descarbonylcorymine serait plus correct.

par élimination du solvant donne la desformocorymine cristallisée dans l'éther.

Alcaloïdes V et VI: érinine et érinicine

C'est par leurs constantes physiques que les alcaloïdes V et VI ont respectivement été identifiés à l'érinine et à l'érinicine précédemment isolées des feuilles de l'Hunteria umbellata (15) (28) (34).

Alcaloïde VII geissoschizol

Par comparaison avec un échantillon authentique (38) l'alcaloïde VII a été identifié au geissoschizol précédemment isolé des feuilles du Rauwolfia vomitoria (37) Le dérivé N_b-méthyl de cette base tertiaire a été extrait des écorces de l'Hunteria eburnea et décrit sous le nom d'huntrabrine VII_b (4).
Les formules de tous ces alcaloïdes sont rassemblées dans le tableau III p. 37.

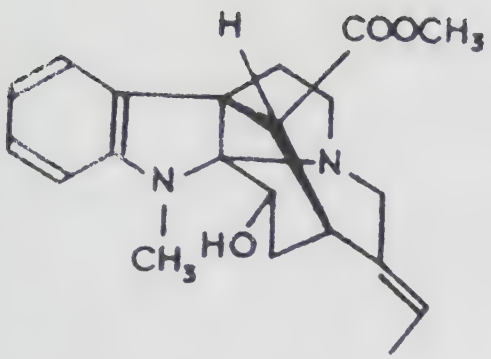
CONCLUSION

Les feuilles de l'Hunteria eburnea renferment des alcaloïdes mais les rendements obtenus (3,5g/kg en moyenne) sont faibles par rapport à ceux observés dans le cas des écorces de tige (10g/kg), de tronc (20g/kg) ou de racine (35g/kg) et dans le cas des graines (25g/kg) .

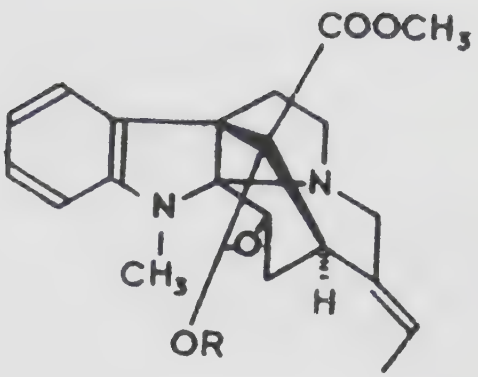
Huit alcaloïdes purs en ont été séparés : l'alcaloïde I de structure indéterminée; un groupe de trois alcaloïdes de même type: corymine, acétyl corymine et

Sur le plan de la chimiotaxinomie, la corymine également présente dans les autres espèces (34) : Hunteria corymbosa (3) et Hunteria umbellata (9), (10), (15), (28) apparait comme relativement caractéristique du genre Hunteria. (annexe p. 141)

III

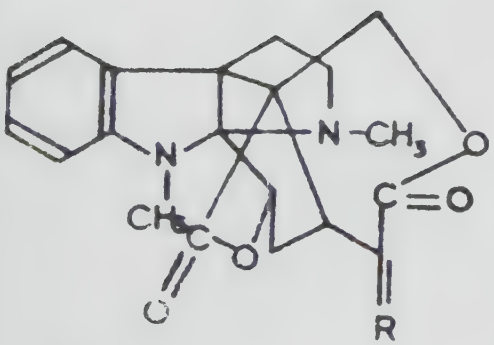


III DESFORMOCORYMINE



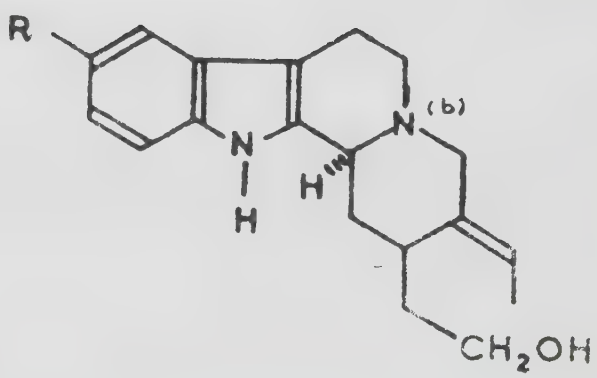
IV - CORYMINE R = H

II - ACETYL-CORYMINE R = CO-CH3



V ERININE R = CH-CH3

I - ERINICINE R = H / CH2-CH3



VII$_a$ - GEISSOSCHIZOL R = H

VII$_b$ - HUNTRABRINE R = OH

$N_{(b)}-CH_3$

SOUS-CHAPITRE B - CHIMIE STRUCTURALE

Détermination de la structure de l'éburnaphylline

L'exposé des recherches ayant conduit à l'établissement de la structure de l'éburnaphylline comporte quatre parties :

1ère partie: l'analyse spectrale fournit une hypothèse sur la nature des groupements fonctionnels et des enchaînements partiels présents.

2ème partie: l'analyse fonctionnelle par des moyens chimiques et la préparation de plusieurs dérivés justifient les hypothèses précédentes.

3ème partie: Une hypothèse structurale globale est déduite des analyses précédentes et de l'examen des spectres de masse.

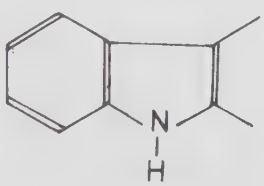
4ème partie: la structure complète de l'éburnaphylline est enfin établie par corrélation chimique avec la polyneuridine.

Première partie

Analyse spectrale : hypothèse sur les groupements fonctionnels et enchaînements partiels.

De l'examen détaillé des spectres de l'éburnaphylline, diverses hypothèses peuvent être formulées.

Le spectre U.V. de l'éburnaphylline λ max.nm ($\log \varepsilon$) 225 (4,62), 278 (4.00), qui ne subit pas de variations sensibles en milieu acide ou alcalin, laisse penser à la présence d'un chromophore indolique typique non substitué.



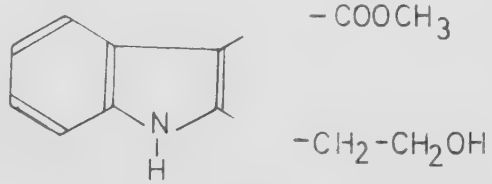
L'existence probable d'un groupement carbométhoxyle $-COOCH_3$ non conjugué est étayée par la présence d'une bande carbonyle à 1740 cm^{-1} sur le spectre I.R., d'un singulet de 3 protons à 3,08 p.p.m. sur le spectre R.M.N. et par un pic M^+-59, appelé " pic A " à m/e 309, attribuable à $M^+-COOCH_3$ sur le spectre de masse de l'éburnaphylline.

La très faible solubilité de l'éburnaphylline dans les solvants aprotiques, la forte polarité de cet alcaloïde en chromatographie sur plaque en couche mince et l'existence d'une large bande d'absorption dans l'I.R. à 3300 cm^{-1} laissent présager la présence d'un groupement hydroxyle de nature non phénolique, étant donné l'absence de variation du spectre U.V. en milieu alcalin.

Si le spectre de masse de l'éburnaphylline ne présente pas de pic à $M^{+}18$ ni $M^{+}17$, l'existence d'un pic intense à $M^{+}45$ désigné par le terme " pic B " nous a, dès le début des recherches, intriguée. Le rapprochement de cette observation et de l'absence sur le spectre de R.M.N. de l'éburnaphylline de toute bande attribuable à l'un des enchaînements de type $-CH_2-CH_3$; $=CH-CH_3$ ou $-CH=CH_2$ habituellement présents dans les alcaloïdes indoliques, nous a conduit à formuler l'hypothèse que l'éburnaphylline pouvait posséder l'enchaînement partiel suivant :

$-CH_2 - CH_2 - OH$, responsable du pic $M^{+} - 45$

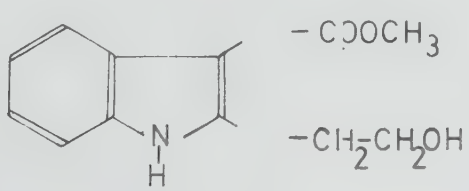
Au terme de cette analyse spectrale, la formule partielle suivante de l'éburnaphylline a été adoptée.



L'analyse fonctionnelle qui suit a pour but d'étudier la validité de ces hypothèses.

Deuxième partie

Analyse fonctionnelle : preuves expérimentales de l'existence des groupements fonctionnels et enchaînements partiels posés en hypothèse.



1°) Groupement carbométhoxyle $COOCH_3$: éburnaphyllinol IX

Par réduction avec l'hydrure double d'aluminium et de lithium, l'éburnaphylline fournit un dérivé cristallisé, l'éburnaphyllinol F 315° $(\alpha)_D$ -41° possédant meme spectre U.V. que l'alcaloïde de départ et dont le spectre I.R. ne comporte plus de bande carbonyle à 1740 cm^{-1}. Son spectre de R.M.N. n'a pu être déterminé en raison de la trop faible solubilité de ce dérivé dans les solvants usuels.

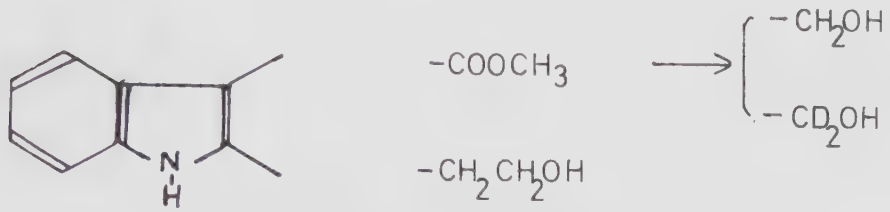
La formule globale de l'éburnaphyllinol $C_{20}H_{24}O_3N_2$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 340) comparée à celle de l'éburnaphylline $C_{21}H_{24}O_4N_2$ cadre avec la présence initiale d'un groupement $COOCH_3$ engendrant le groupement CH_2OH.

La méme réduction, conduite avec $LiAlD_4$ fournit un dérivé réduit analogue dideutéré $C_{20}H_{22}D_2O_3N_2$ (M^+ 342).

La présence sur les trois spectres de masse de l'éburnaphylline, de l'éburnaphyllinol et de l'éburnaphyllinol dideutéré du " pic A " à m/e 309 s'explique par la perte respective des groupements $-COOCH_3$ (M^+ -59), $-CH_2OH$ (M^+ -31) et $-CD_2OH$ (M^+ - 33) et confirme pleinement l'existence d'un groupement carbométhoxyle dans l'éburnaphylline.

Au surplus, cette réaction de réduction exclut pratiquement la présence d'une fonction divalente : aldéhyde, cétone ou carbinolamine dans l'alcaloïde de départ.

Notons au passage que, sur les spectres de masse de l'éburnaphyllinol et de l'éburnaphyllinol dideutéré, le "pic B" M^+-45 attribué à M^+-CH_2CH_2OH est encore présent respectivement à m/e 295 et m/e 297.



2°) Groupement CH_2CH_2OH et NH indolique :

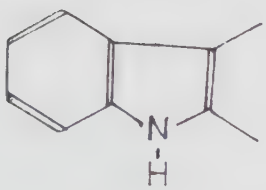
mono-acétyl éburnaphylline; di-acétyl éburnaphylline; diacétyl éburnaphyllinol; chlorure d'éburnaphylline; tosyl-éburnaphylline; desoxy-éburnaphyllinol.

a) mono-acétyl éburnaphylline - X

Par acétylation à froid avec de l'anhydride acétique en présence de pyridine, l'éburnaphylline fournit un produit cristallisé F 215° $(\alpha)_D$ +43° dont la formule globale $C_{23}H_{26}O_5N_2$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 410) indique qu'il s'agit d'un dérivé mono-acétylé.

Son spectre U.V. est identique à celui de l'alcaloïde de départ, mais on note : sur son spectre I.R., une double bande carbonyle à 1725 cm^{-1} et 1745 cm^{-1}, ainsi qu'une large bande à 1240 cm^{-1}, tandis que, sur son spectre de R.M.N. apparait un singulet supplémentaire dû aux trois protons du groupement acétyle à 2,0 p.p.m.

Sur son spectre de masse figurent encore le pic de type A à m/e 351, soit $M^+ - 59$ attribuable à $M^+ - COOCH_3$ et le " pic B " à m/e 323, soit $M^+ - 87$ attribuable à $M^+ - CH_2CH_2OAc$.



$-COOCH_3$

$-CH_2CH_2OH \longrightarrow -CH_2-CH_2OCOCH_3$

b) <u>di-acétyl-éburnaphylline</u> XI

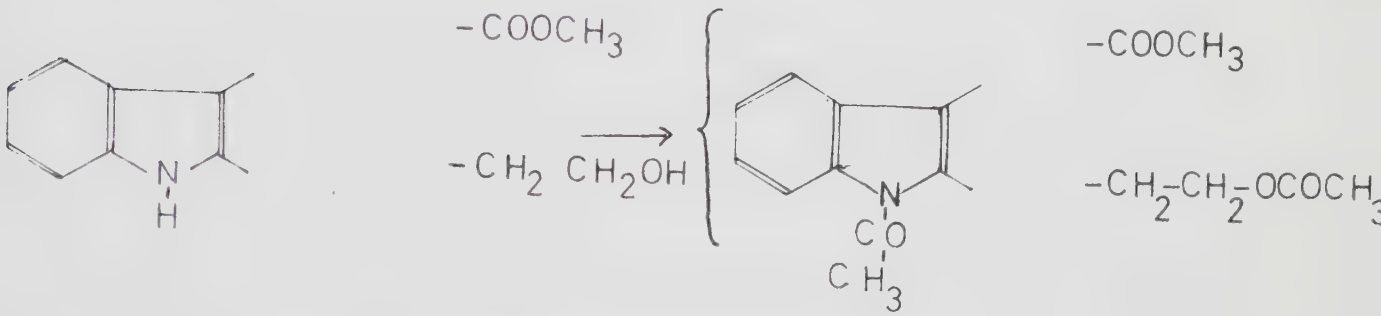
Chauffée à reflux sous azote dans l'anhydride acétique en présence de trifluorure de bore, l'éburnaphylline fournit un mélange complexe qui a été séparé par chromatographie sur colonne.

On isole ainsi, à côté d'un peu d'éburnaphylline et de son dérivé mono-acétylé, un dérivé cristallisé dont la formule globale $C_{25}H_{28}O_6N_2$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 452) indique qu'il s'agit d'un dérivé di-acétylé.

Son spectre U.V. présente quatre maximums d'absorption à λ max. nm (log ε) 242 - 270 - 290 - et 300 tout à fait analogues à ceux présents par exemple sur le spectre U.V. de l'éburnamonine (242 , 265 , 290 , 302). Ce spectre très typique d'un dérivé N-acyl indole, indique bien que l'acétylation a porté sur l'NH <u>primitivement libre</u> du chromophore indolique de l'éburnaphylline.

Sur son spectre I.R. apparaissent une double bande entre 1700 et 1740 cm^{-1} attribuable à deux CO-esters, ainsi qu'un épaulement 1680 cm^{-1} attribuable au CO amide.

Sur son spectre de masse apparaissent encore le " pic A " à m/e 393, soit M^+ -59, attribué à la perte du groupement carbométhoxyle (M^+-$COOCH_3$) ainsi que le " pic B " à m/e 365, soit M^+ - 87, attribué à la perte de l'enchaînement CH_2CH_2OAc.



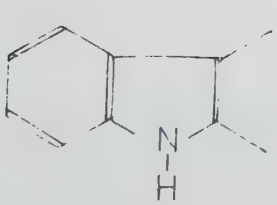
c) <u>di-acétyl éburnaphyllinol XII</u>

Par acétylation à froid avec de l'anhydride acétique en présence de pyridine, l'éburnaphyllinol fournit un dérivé cristallisé F 225°, $(\alpha)_D$ + 64° dont la formule globale $C_{24}H_{28}O_5N_2$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 424) indique qu'il s'agit d'un dérivé di-acétylé.

Son spectre I.V. est identique à celui de l'alcaloïde de départ, mais on note sur son spectre I.R. une double bande carbonyle (C=O ester) à 1715 et 1725 cm^{-1}, ainsi qu'une large bande à 1240 cm^{-1}.

Sur son spectre de R.M.N., on note la présence de deux singulets de trois protons à 2,00 et 1,88 p.p.m.

Enfin, sur son spectre de masse, apparaissent encore le "pic A" à m/e 351, soit M^+-73, attribué à M^+-CH_2OAc et le "pic B" à m/e 337, soit M^+-87, attribué à M^+-CH_2CH_2OAc.



$-CH_2OH \longrightarrow -CH_2O-COCH_3$

$-CH_2-CH_2OH \longrightarrow -CH_2-CH_2O-COCH_3$

d) Chlorure d'éburnaphylline XIII, tosyl éburnaphylline XIV et desoxy éburnaphyllinol XV

En vue de mieux établir encore la présence de l'enchaînement partiel CH_2-CH_2-OH, l'éburnaphylline a d'abord été tosylée, puis le dérivé obtenu a été soumis à l'action de $LiAlH_4$ en vue de faire apparaître un groupement éthyl CH_2-CH_3.

L'action du chlorure de tosyl à froid dans la pyridine sur l'éburnaphylline conduit en fait à un mélange. En dehors d'un peu d'éburnaphylline non transformée, deux produits ont pu être isolés, par chromatographie, du mélange réactionnel.

Tous deux ont, d'après le spectre U.V. max. à 225 et 278 nm et le spectre I.R. bande CO à = 1740 cm^{-1}, conservé le chromophore indolique et le groupement carbométhoxyle de l'alcaloïde de départ.

Le moins polaire, non cristallisé, répond à la formule globale $C_{21}H_{22}O_3C$ (double pic à m/e 385 et m/e 387) déterminée par spectrométrie de masse. Il s'agit, en fait, du dérivé chloré de l'éburnaphylline.

Le plus polaire, non cristallisé, répond à la formule globale attendue $C_{28}H_{30}O_6N_2S$ (M^+ 522) déterminée par spectrométrie de masse. Il s'agit, cette fois, de l'ester tosylique attendu.

Ces deux produits étant supposés se comporter de la même façon vis-à-vis d'agents réducteurs, l'ensemble du pro-

duit brut de la réaction de tosylation de l'éburnaphylline a été soumis à l'action réductrice de l'hydrure double d'aluminium et de lithium dans le tetra-hydrofuranne à reflux.

Le produit réduit obtenu est pratiquement pur. Il a été cristallisé dans l'éther F 306-309° $(\alpha)_D$ +39° et répond à la formule attendue du desoxy-éburnaphyllinol $C_{20}H_{24}O_2N_2$ (M⁺324) déterminée par spectrométrie de masse.

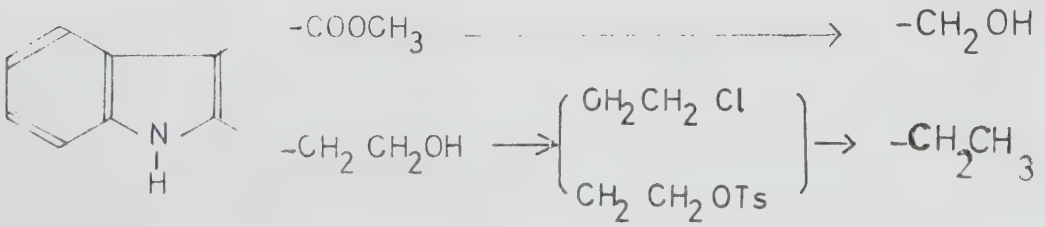
Son spectre U.V. λ max. nm (log ε) 225 (4,51) et 278 (3,81) est identique à celui de l'éburnaphylline, mais sur son spectre I.R. aucune bande carbonyle n'est visible.

Sur son spectre de R.M.N. apparaît un triplet de trois protons, centré sur 0,90 p.p.m. tout à fait caractéristique des trois protons du méthyle d'une chaîne éthyle $-CH_2-CH_3$.

Ce résultat, particulièrement net,est en tous points conforme à l'hypothèse formulée et établit la présence, dans l'éburnaphylline, de l'enchaînement $-CH_2-CH_2OH$ assez exceptionnel dans la série des alcaloïdes indoliques.

Sur le spectre de masse du desoxy-éburnaphyllinol, on aperçoit encore le " pic A " à m/e 293 (M^+ -31) attribué au départ du groupement CH_2OH, ainsi que, plus faiblement, le " pic B " à m/e 295 (M^+-29) attribué au départ de la chaîne éthyle $-CH_2CH_3$.

Sur ce spectre de masse apparaît aussi un pic intense à m/e 307 (M^+ - 17) attribuable au départ du groupement hydroxyle.



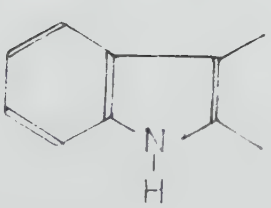
e) Mono-acétyl desoxy-éburnaphyllinol XVI

Soumis à l'action de l'anhydride acétique à froid dans la pyridine, le desoxy éburnaphyllinol, ci-dessus obtenu, fournit un produit cristallisé F 225 - 230° $(\alpha)_D$ +32° : le mono-acétyl désoxy-éburnaphyllinol, possédant la formule globale $C_{22}H_{26}O_3N_2$ (M^+ 366) déterminée par spectrométrie de masse.

Son spectre U.V. λ max. nm (log ε) 225 (4,53) et 275 (3,84) est typiquement indolique. Sur son spectre I.R. apparaît une bande CO-ester à 1750 cm^{-1}, ainsi qu'une large bande vers 1245 cm^{-1}.

Sur son spectre de R.M.N. le triplet (3 protons) du méthyle de la chaine éthyle est centré sur 0.90 p.p.m. tandis qu'apparaît à 1,89 p.p.m. un singulet de trois protons attribué au méthyl du groupement acétyle.

Enfin, sur son spectre de masse, on voit deux pics faibles à m/e 293 et m/e 337 représentant respectivement les pics de type A (M^+-73), soit M^+-CH_2OAc et de type B (M^+-29), soit $M^+-CH_2CH_3$, précédemment signalés, mais le pic le plus intense est situé à m/e 307, soit M^+-59. Il correspond au départ de $O-COCH_3$ et est analogue au pic M^+-17, soit M^+-OH du desoxy-éburnaphyllinol.



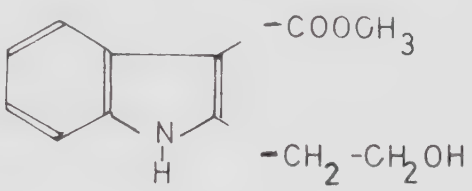
$-CH_2OH \longrightarrow -CH_2-O-COCH_3$

$-CH_2-CH_3$

Troisième partie

Conclusion partielle et hypothèse de structure globale

Au terme de cette analyse fonctionnelle, il apparaît parfaitement établi que l'éburnaphylline possède effectivement les enchaînements partiels suivants :



Par ailleurs, compte-tenu de la formule globale $C_{21}H_{24}O_4N_2$, de l'existence des groupements fonctionnels précités. de la résistance aux essais d'hydrogénation catalytique , et de l'absence de tout proton éthylénique sur les spectres de R.M.N. de l'éburnaphylline ou de ses dérivés. on peut en déduire qu'il s'agit d'un alcaloïde hexacyclique.

Comme le quatrième atome d'oxygène a montré une parfaite passivité chimique vis-à-vis des divers réactifs utilisés, on peut en conclure que cet atome est très vraisemblablement engagé dans un hétérocycle oxygéné.

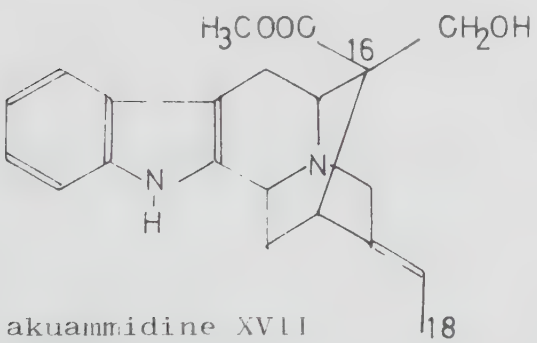
Sur ces bases et en tenant compte des formules les plus usuelles des alcaloïdes indoliques, un grand nombre de structures pouvaient être envisagées pour l'éburnaphylline.

Il n'était pas possible, même, de la classer préférentiellement dans l'un ou l'autre des trois groupes biogénétiques d'alcaloïdes indoliques (29).

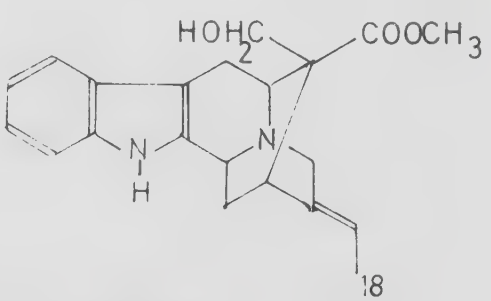
L'étude détaillée de la fragmentation dans le spectromètre de masse de l'éburnaphylline sera envisagé ultérieurement, mais, à ce stade, nous retiendrons la présence constante dans le spectre de masse de l'éburnaphylline et dans ceux de tous ces dérivés de deux pics intenses à m/e 168-169.

Si l'on se reporte alors à l'ouvrage de Carl DJERASSI sur la fragmentation des alcaloïdes indoliques (14) on remarque que la présence de ces deux pics à 168-169 apparaît assez caractérique du groupe des alcaloïdes indoliques pentacycliques du type sarpagine, akuammidine, polyneuridine

Compte-tenu du chromophore indolique de l'éburnaphylline il apparaissait tentant de faire dériver cet alcaloïde soit de l'akuammidine XVII, soit de la polyneuridine XVIII.



akuammidine XVII

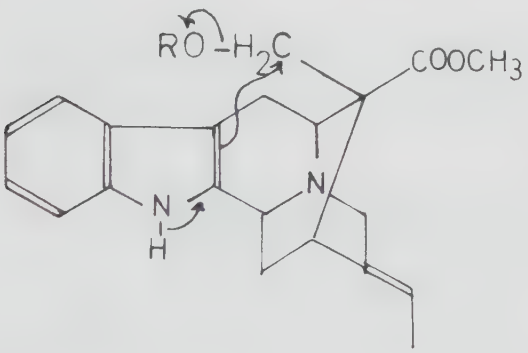


polyneuridine XVIII

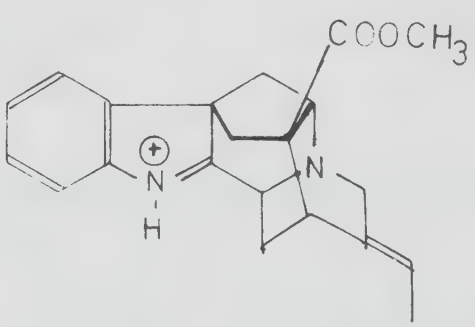
Ayant alors placé la fonction alcool primaire sur la chaîne en position 18, il restait à envisager la position de fermeture du sixième cycle oxygéné, étant posé en hypothèse que l'atome d'oxygène intéressé devait logiquement être issu du groupement CH_2OH, greffé initialement sur le carbone 16 de

l'akuammidine ou de la polyneuridine.

L'examen attentif des spectres de masse du desoxy-éburnaphyllinol et de son dérivé acétylé montre la présence, dans les deux cas, d'un pic intense à m/e 307 attribué respectivement au départ de M^+-17, soit M^+-OH ou M^+-59, soit M^+-$OCOCH_3$. Or, C. DJERASSI, avec LE MEN et JANOT (33) ont montré que ce départ de M-17 et M-59 unités de masse avait bien lieu dans le cas de la polyneuridine XVIII et de son dérivé acétylé XIX, mais non dans le cas de l'akuammidine, et que cette élimination pouvait s'interpréter aisément par un mécanisme analogue à celui proposé par TAYLOR dans la cyclisation en milieu alcalin de l'ester tosylique du desoxy ajmalol-A. (5-7)



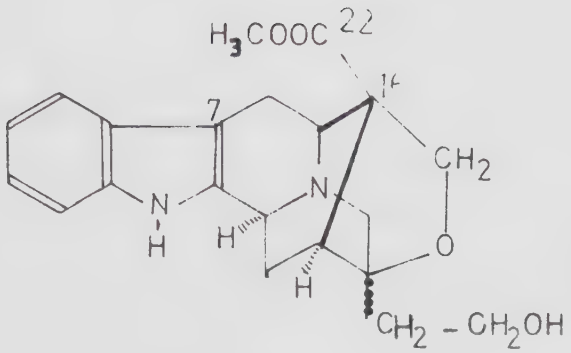
XVII R = H
XIX R = CH_3CO



XX

A partir des connaissances déjà acquises sur les groupements fonctionnels et enchaînements partiels de l'éburnaphylline et compte-tenu des raisonnements qui précédent, il apparaissait logique de faire dériver cet alcaloïde de l'akuammidine et d'adopter en hypothèse la formule structurale hexacy-

clique VIII:



VIII

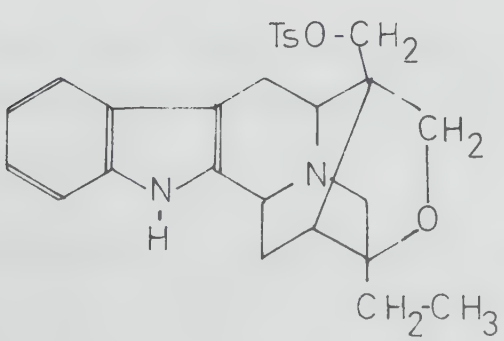
Quatrième partie

Etablissement de la structure globale de l'éburnaphylline par corrélation avec la polyneuridine

1°) Passage du desoxy-éburnaphyllinol à un dérivé indolinique heptacyclique (liaison C_7-C_{22}): le cyclo-7,22 dihydro-1,2 desoxy éburnaphyllinol (XXIII).

La fermeture espérée d'un septième cycle requiert d'abord la préparation de l'ester tosylique du desoxy-éburnaphyllinol.

a) Ester tosylique du desoxy-éburnaphyllinol XXI



Laissé en contact, à froid, avec du chlorure de tosyle et en présence de pyridine, le desoxy-éburnaphyllinol fournit un dérivé pur F. 179-181, présentant un spectre U.V. typiquement indolique : max. 225 et 278 nm.

Sa formule globale $C_{27}H_{30}O_4N_2S$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 478) s'accorde avec l'obtention de l'ester tosylique recherché. Sur ce spectre, le pic le plus intense est situé à m/e 306 qui correspond selon le mécanisme précité à l'élimination du groupement O-tosyle dans le spectromètre de masse.

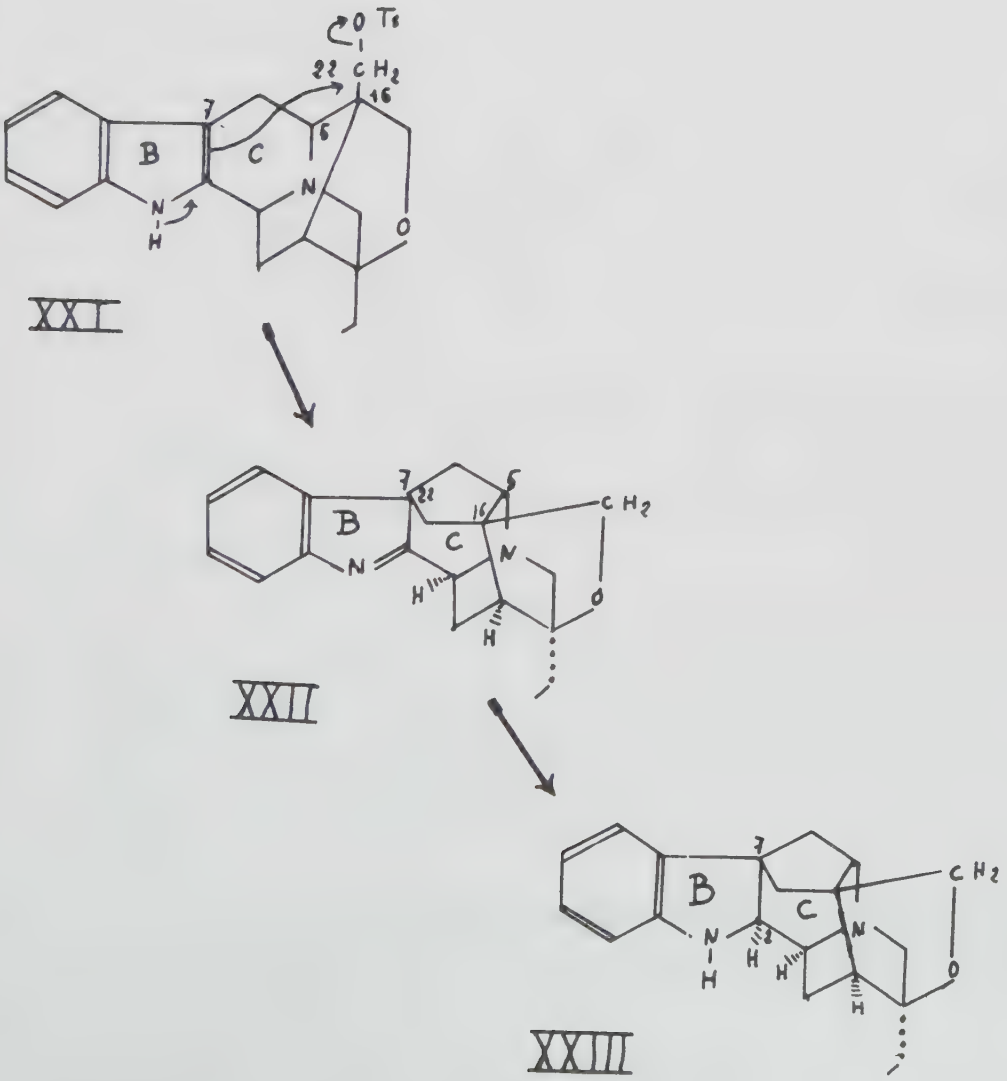
Cette élimination peut également être réalisée chimiquement par chauffage dans la pyridine de l'ester tosylique XXI. Le poids moléculaire M^+ 306, la position des maximums 220 (4,23) et 265 (3,62) du spectre U.V. et la présence d'une bande d'absorption à 1 600 cm^{-1} sur le spectre I.R. du dérivé obtenu permettent de lui attribuer la structure XXII de type indolénine. Par réduction avec $LiAlH_4$, cette indolénine XXII fournit l'indoline heptacyclique XXIII: F 223 - 226 , $(\alpha)_D$ + 66°. Sa formule $C_{20}H_{24}O\ N_2$ et en accord avec le poids moléculaire M^+ 308 déterminé par spectrométrie de masse. Son spectre U.V. est de type indolinique: λ max nm (log ε) à 240 (3,78) 290 (3,32) et sur le spectre infra rouge on note la présence d'une forte bande aromatique à 16 10 cm^{-1}.

b) Action de $LiAlH_4$ sur l'ester tosylique du desoxy-éburnaphyllinol: cyclo-7,22, dihydro-1,2 desoxy éburnaphyllinol XXIII:

La réduction de l'ester tosylique du desoxy éburna-

phyllinol au moyen de l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans le tetrahydrofuranne permet d'obtenir directement le composé XXIII.

Cette formule correspond à la cyclisation attendue de XXI en XXII accompagnée de la réduction de XXII en XXIII.



Au cours de cette réaction l'hydrure double de lithium et d'aluminium a d'abord joué le rôle de base pour favoriser l'élimination du groupement O-tosyle avec formation probable de l'indolénine intermédiaire (XXII) puis cette dernière a été réduite pour conduire au dérivé indolinique cyclo-7,22 dihydro-1,2 desoxy éburnaphyllinol (XXIII) effectivement isolé.

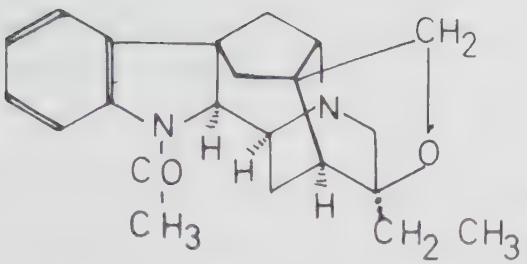
La fermeture du septième cycle : établissement de la liaison C_7C_{22} et la réduction de la double liaison N_a-C_2 de l'indolénine intermédiaire (XXII) s'accompagnent de la création de deux centres d'asymétrie supplémentaires C_7 et C_2. Or le dérivé indolinique isolé apparait pur et il convient d'expliquer la stéréospécificité de cette réaction. Il est bien évident que l'établissement de la liaison C_7C_{22} ne peut se faire que par la face β de la molécule (*) étant donnée la rigidité de l'ensemble structural et que la configuration relative du centre C_7 ne peut être que celle indiquée sur la formule (XXIII).

Par contre on connait une série d'alcaloïdes hexacycliques 2_β-H (ajmaline, tetraphyllicine) et une autre série d'alcaloïdes 2α- H (vincamédine, vincamajine, quebrachidine) (23).

Mais les études antérieures (5), (7), (20), (21) (25) ont montré que la réduction, par divers réactifs réducteurs d'indolénines pontées C_7,C_{22},C_{15},C_5 de type (XXII) conduit toujours, de façon stéréospécifique, aux dérivés 2α-H correspondant à une jonction (trans) des cycles B et C de l'hexahydrocarboline.

c) <u>Acétylation à froid du dérivé indolinique</u> XXIII: N_a-acétyl cyclo-7,22, dihydro-1,2 desoxy éburnaphyllinol XXIV

(*) voir plus loin la discussion sur la configuration absolue.



XXIV

Par acétylation à froid avec de l'anhydride acétique en présence de pyridine, le dérivé indolinique (XXIII) fournit par cristallisation dans l'éther un produit pur F 135° - 138° $(\alpha)_D$ +53° dont la formule $C_{22}H_{26}O_2N_2$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 350) indique qu'il s'agit d'un dérivé mono-acétylé.

Le spectre U.V. λ max nm ($\log \varepsilon$) 250 - 280 épaulement à 288 correspond à celui d'une N-acétyl indoline et il apparaît sur le spectre I.R. une bande amide à 1660 cm^{-1}.

La facile acétylation de l'azote $N_{(a)}$ s'accorde avec la présence de l'enchaînement indolinique.

La construction de la molécule XXIV à l'aide des modèles de DREIDING montre à ce stade une forte tension. On pouvait donc espérer que l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné en serait facilitée et pourrait intervenir sous l'effet de réactifs assez puissants.

La présence dans le résidu de cristallisation du produit brut de la réaction précédente d'un dérivé présentant une très faible bande carbonyle d'ester à 1740 cm^{-1} laisse penser qu'une ouverture partielle de l'hétérocycle oxygéné est intervenue lors de l'acétylation à froid. Cette

remarque nous a conduit à tenter l'ouverture de l'hétérocycle à l'aide d'anhydride acétique à l'ébullition en milieu rigoureusement anhydre.

2°) Ouverture de l'hétérocycle oxygéné du dérivé indolinique XXIII par acétylation à chaud en présence d'acide tosylique: passage au dérivé indolinique hexacyclique XXV

La solution du dérivé indolinique heptacyclique XXIII dans le benzène anhydre est ajoutée à une solution benzènique d'anhydride acétique et d'acide para toluène sulfonique (42) et l'ensemble est chauffé à reflux sous azote pendant trois heures . On obtient ainsi un produit qui est purifié par filtration sur colonne d'alumine, et cristallisation dans un mélange d'hexane et d'éther F 158° - 160° $(\alpha)_D$ -11°7

Sa formule globale $C_{24}H_{28}O_3N_2$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 392) indique qu'il s'agit d'un dérivé di-acétylé.

Son spectre U.V. présente deux maximums d'absorption à λ nm 250 - 278 et correspond à un chromophore N-acyl indoline.

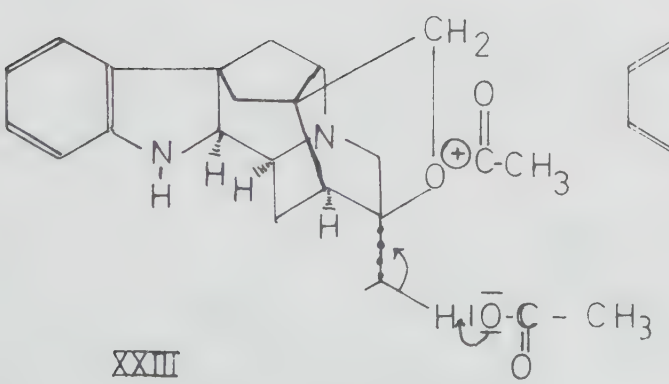
Sur son spectre infra-rouge apparaissent en plus de la bande C O amide à 1660 cm^{-1} une bande carbonyle dans les régions des C O esters à 1740 cm^{-1} ainsi qu'une large bande à 1240 cm^{-1}. La présence de ces deux dernières bandes ne peut s'expliquer que par l'ouverture du cycle oxygéné.

Effectivement la formule globale $C_{24}H_{28}O_3N_2$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 392) s'accorde avec l'obtention d'un dérivé O,N diacétylé et l'on note sur ce spectre la présence d'un pic à m/e 333 (M^+ -59) soit $M^+ - OCOCH_3$.

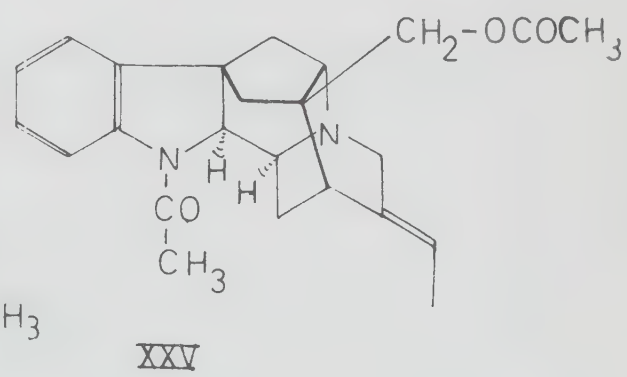
L'allure générale du spectre de masse du dérivé XXV et en particulier l'absence de pic intense à m/e 182 - 183 et la présence d'un pic intense à m/e 220 s'accordent avec la configuration relative 2 α- H attribuée à XXIII et XXV et avec le schéma général de fragmentation des dérivés indoliniques hexacycliques 2 α H proposé par Biemann(11). (annexe p.148)

L'ouverture de l'hétérocycle oxygéné s'accompagne de la formation d'une double liaison Δ 19-20 comme le prouve l'apparition sur le spectre de R.M.N. d'un doublet (3 protons) centré sur 1,6 p.p.m. caractéristique du méthyle d'une chaîne éthylidène et d'un quadruplet à 5,35 p.p.m. correspondant au proton oléfinique porté par le C-19.

Sur ce spectre de R.M.N.. on relève outre la présence d'un singulet (3 protons) à 2 p.p.m. correspondant au méthyle de groupement ester acétique et un autre singulet (3 protons) à 2,4 p.p.m. correspondant au méthyle du groupement acétamide.



XXIII



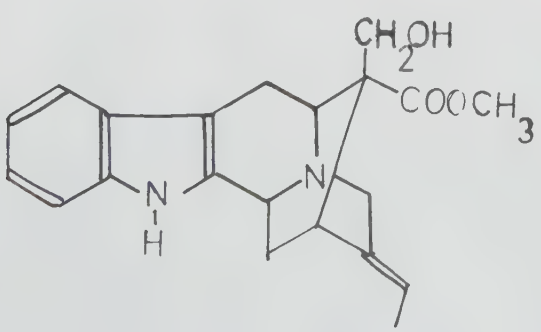
XXV

Le mécanisme figuré sur la formule (XXIII) rend compte de l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné: la fixation de l'ion acétylium sur l'oxygène du cycle conduit à un ion oxonium puis l'attaque par l'ion acétique du proton porté par le carbone C_{19} provoque la fragmentation figurée par les flèches.

L'ouverture de l'hétérocycle oxygéné par le mécanisme ci-dessus présenté pose en fait un nouveau problème de stéréochimie, relatif à l'orientation du méthyle 18 porté par le carbone 19.

Des analyses répétées en c.c.m. avec divers systèmes d'éluants du produit XXV isolé, ainsi que la netteté du doublet du méthyle apparaissant sur le spectre de R.M.N. semblent bien indiquer que la réaction concertée d'ouverture du cycle et de création de la double liaison conduit de façon stéréospécifique à un seul des isomères cis ou trans possibles.

L'orientation exacte du méthyle dans ce produit ainsi que la structure sont précisées par la corrélation suivante avec la polyneuridine XVIII.



XVIII

3°) Corrélation chimique avec la polyneuridine

a) essai de préparation de l'ester tosylique de la polyneuridine XXVI, obtention de l'indolénine ester XXVII

Traitée à froid par le chlorure de tosyle dans la pyridine, la polyneuridine XVIII fournit un dérivé non cristallisé ainsi caractérisé.:

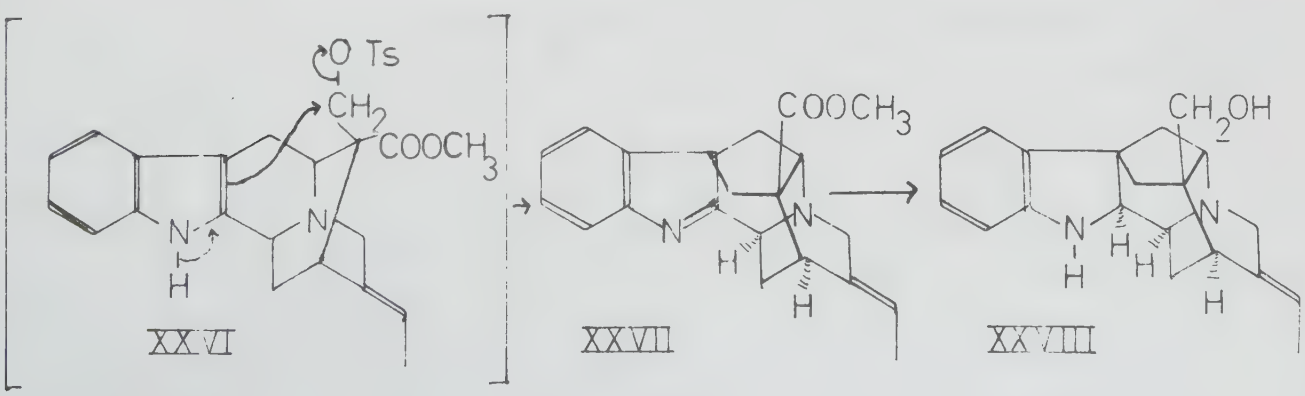
Son spectre U.V. max. à λ 225 et 265 correspond à un chromophore indolénine et corrélativement sur son spectre I.R. on observe en plus de la bande CO ester à 1740 cm^{-1} une double bande d'insaturation à 1600 et 1620 cm^{-1}.

La formule $C_{21}H_{22}O_2N_2$ déterminée par spectrométrie de masse M' à 334 s'accorde avec les données précitées et conduit à attribuer à ce dérivé la structure XXVII.

On assiste donc cette fois, contrairement à ce qui s'était passé dans le cas du dérivé XXI à l'élimination spontanée du reste tosylique XXVI et à la formation de l'indolénine XXVII.

b) réduction par l'hydrure double d'aluminium et de lithium de l'indolénine XXVII: passage à l'alcool indolinique hexacyclique XXVIII

L'indolénine XXVII a été réduite par l'hydrure double d'aluminium et de lithium.



Le produit majoritaire de cette réaction est purifié par filtration sur alumine et cristallisé dans l'éther F 198° - 199° $(\alpha)_D$ + 63°2. Il présente un spectre U.V. λmax 240 et 290 nm typiquement indolinique; aucune bande carbonyle n'est présente sur son spectre I.R. mais on relève à 3300 cm^{-1} une large bande d'absorption OH et NH ainsi qu'à 1610 cm^{-1} une bande d'insaturation assez caractéristique des dérivés indoliniques.

La formule globale $C_{20}H_{24}ON_2$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 308) s'accorde avec la réduction simultanée de la double liaison de l'indoline et du groupement carbométhoxyle de XXVII. On note encore sur ce spectre de masse un pic à m/e 277 soit M±31 correspondant à la perte du groupement CH_2OH. L'allure générale du spectre, l'absence de pic intense à 182-183 notamment et la présence d'un pic intense à m/e 178 conduisent cette fois encore à attribuer la configuration relative 2 α- H au dérivé indolinique XXVIII.

c) Acétylation du dérivé (XXVIII): passage au dérivé diacétylé indolinique hexacyclique (XXV) issu de l'éburnaphylline.

Par acétylation à froid avec de l'anhydride acétique en présence de pyridine le dérivé XXVIII fournit un produit qui est purifié par cristallisation dans l'hexane-éther F 158° 160° $(\alpha)_D$- 11°5.

La formule globale $C_{24}H_{28}O_3N_2$ déterminée par spectrométrie de masse (M^+ 392) correspond à celle d'un dérivé diacétylé.

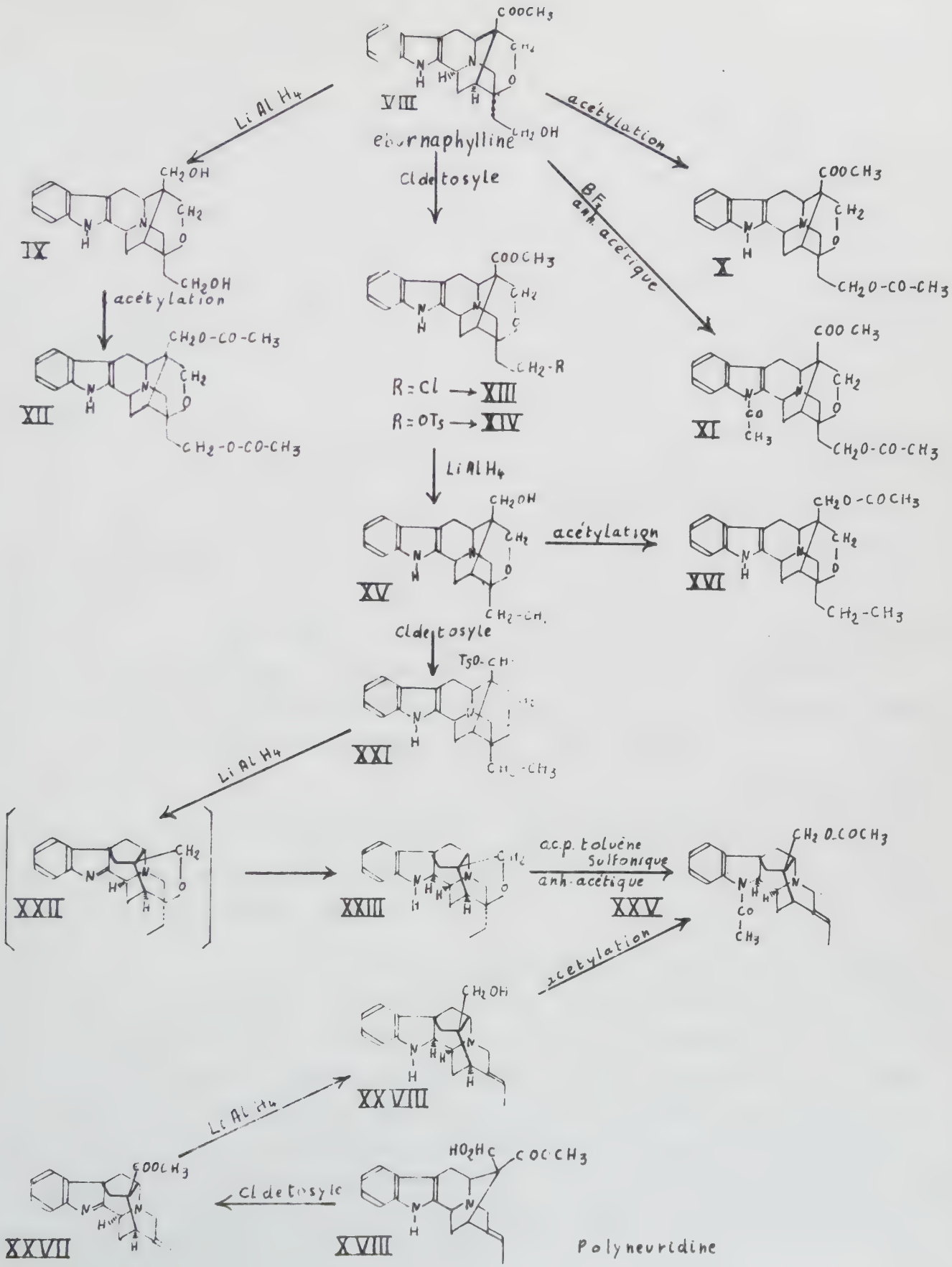
Son spectre U.V. λ max à 250, 278 nm correspond à un chromophore N - acyl indoline et sur le spectre infrarouge, on note la présence de deux bandes carbonyle , l'une à 1660 cm^{-1} attribuable au groupement acétamide et l'autre à 1740 cm^{-1} attribuable à un groupement ester acétique.

Le spectre de masse de ce dérivé indolinique hexacyclique est superposable à celui du dérivé XXV issu de l'éburnaphylline.

En conclusion, ce dérivé est en tout point (U.V., I.R., spectre de masse, spectre de R.M.N., $(\alpha)_D$, c.c.m., point de fusion de mélanges) identique au dérivé XXV obtenu à partir de l'éburnaphylline.

Cette corrélation chimique prouve en particulier que l'orientation du méthyle 18est la même dans les deux dérivés et que, en raison des travaux antérieurs, (25) le méthyle 18 du dérivé XXV est trans par rapport à la liaison C_{20}-C_{21}. Mais cette corrélation établit au surplus la configuration absolue VIII de l'éburnaphylline.

Sur cette base il est à présent possible de formuler de la façon suivante la structure complète de chacun des dérivés précités de l'éburnaphylline. (T. IV p. 62)


VIII
ebournaphylline
Li Al H4
acétylation
Cl de tosyle
BF3 anh. acétique
IX
X
XI
XII
XIII
XIV
XV
XVI
XXI
XXII
XXIII
XXV
XXVIII
XXVII
XVIII
a.c.p. toluène Sulfonique anh-acétique
Polyneuridine

C O N C L U S I O N

Les alcaloïdes présents dans les feuilles de l'Hunteria eburnea sont assez nettement distincts de ceux précédemment isolés des écorces ou des graines du même arbre.

Par cristallisation directe et par chromatographie sur colonne des alcaloïdes totaux, huit alcaloïdes ont été isolés à l'état pur. Six ont été identifiés à des produits connus : l'acétyl corymine, la desformocorymine, la corymine, l'érinine, l'érinicine, le geissoschizol.

Comme dans le cas des feuilles de l'H. corymbosa et de l'H. umbellata, le type corymine - érinine est prépondérant. Sur le plan de la chimiotaxinomie, la corymine apparait comme relativement caractéristique du genre Hunteria.

L'un des deux autres alcaloïdes isolés: l'éburnaphylline a été particulièrement étudié. Sa structure et sa configuration absolue ont été déterminées par corrélation chimique avec la polyneuridine.

L'éburnaphylline appartient au groupe corynanthéine - geissoschizine et se singularise par la présence d'une fonction oxygénée sur le carbone C-18 et par la fermeture d'un hétérocycle oxygéné entre le carbone C-17 et le carbone C-20. Bien que des essais de fermeture du cycle oxygéné devant conduire à partir de l'akuammidine XVII à la 18-désoxy-éburnaphylline, se soient soldés par des échecs, il apparait vraisemblable que cette cyclisation correspond à la filiation biogénétique reliant entre eux ces deux alcaloïdes.

CHAPITRE III

PARTIE EXPERIMENTALE

Les constantes physico-chimiques de chacun des produits isolés ont été établies de la façon suivante.

Les formules globales sont déduites du poids moléculaire déterminé par spectrométrie de masse en utilisant un appareil A.E.I. type M.S.9.

Les points de fusion ont été obtenus sur un microscope à platine chauffante de Köfler, et ne sont pas corrigés.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés en tubes de 0,5dm à l'aide d'un polarimètre électronique ZEISS à 546,1 et 577,8nm avec extrapolation pour la raie D du sodium, en appliquant la règle de DRUDE.

Les spectres ultra-violets ont été effectués en solution dans le méthanol à l'aide d'un spectrophotomètre Lérès "SPILA", en cuve de 1 cm.

Les spectres infra-rouges ont été mesurés sur un appareil Unicam S.P. 200, en suspension dans l'huile de paraffine ou par évaporation d'une solution chloroformique sur lame de chlorure de sodium.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) ont été mesurés sur un appareil VARIAN A-60-A, en solution dans le deuterochloroforme dans le cas d'alcaloïdes solubles dans ce solvant , ou à défaut dans le diméthyl sulfoxyde deutéré. Les déplacements chimiques sont exprimés en (p.p.m.) par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme étalon interne de référence.

Les chromatographies sur colonnes ont été réalisées avec de l'alumine Merck, d'activité II - III, standardisée selon Brockmann.

Les chromatographies sur couche mince (c.c.m.) ont été réalisées sur un appareil de Desaga, d'après E.Stahl, à l'aide de Kieselgel G Merck neutre ou alcalinisée par de la soude N/2.

le plan suivi dans la partie expérimentale est le suivant :

A - CHIMIE EXTRACTIVE

I. Isolement des alcaloïdes totaux

II. Fractionnement des alcaloïdes par cristallisation

III. Fractionnement des alcaloïdes par chromatographie sur colonne

IV. Purification et caractères physico-chimiques de chacun des huit alcaloïdes purs isolés.

B - CHIMIE STRUCTURALE

I) Analyse fonctionnelle:

1°) Eburnaphyllinol IX
2°) Mono-acétyl éburnaphylline X
3°) O,N diacétyl éburnaphylline XI
4°) diacétyl éburnaphyllinol XII
5°) Dérivé chloré XIII et tosylé XIV de l'éburnaphylline
6°) desoxy éburnaphyllinol XV
7°) O-acétyl desoxy éburnaphyllinol XVI

II) Corrélation avec la polyneuridine

8°) ester tosylique du desoxy éburnaphyllinol XXI
9°) cyclo-7,22 dihydro-1,2 desoxy éburnaphyllinol XXIII

10°) N-monoacétyl cyclo 7,22, dihydro 1,2 desoxy éburnaphyllinol XXIV

11°) dérivé indolinique hexacyclique diacétylé XXV

12°) Indolénine - ester XXVII

13°) alcool indolinique hexacyclique XXVIII

14°) dérivé indolinique hexacyclique di acétylé XXV

A - CHIMIE EXTRACTIVE

L'extraction a été effectuée sur un lot de 2 kg de feuilles de l'Hunteria eburnea, provenant de l'O.R.S.T.O.M. d'ADIOPODOUME et récolté en Côte d'Ivoire.

I) - Isolement des alcaloïdes totaux

2 kg de feuilles pulvérisées sont alcalinisés par trituration avec 1,2 litre d'ammoniaque au demi puis, après macération d'une nuit, lixiviés par 20 litres d'éther.

L'éther d'extraction est épuisé systématiquement par une solution d'acide sulfurique à 2%, employée par fractions successives de 500 ml (5 fractions). Les solutions sulfuriques réunies sont alcalinisées jusqu'à pH 12 avec de l'ammoniaque et épuisées par de l'éther. Les solutions éthérées réunies, lavées à l'eau distillée et séchées sur sulfate de sodium sec, abandonnent par distillation complète du solvant, un résidu alcaloïdique pesant 8,53 g.

Rendement en alcaloïdes totaux = 4,26 g/kg de feuilles.
Par chromatographie mono et bi-dimensionnelle sur couche mince de silice des alcaloïdes totaux, élution par le mélange benzène-éther-méthanol (60-40-10) et révélation par le réactif cérique et réactif de Dragendorff, apparaissent une douzaine de spots correspondant à l'existence d'un nombre au moins égal d'alcaloïdes.

II) - Fractionnement des alcaloïdes par cristallisation

Par cristallisation directe dans 500 ml d'acétone,

les alcaloïdes totaux (8,5 g) fournissent 0,95 g de cristaux présentant deux taches en chromotographie sur couche mince. Ces deux alcaloïdes sont isolés par chromatographie préparative sur couche épaisse d'alumine Merck (F), éluant : benzène-éther - méthanol (60-40-12). La révélation est effectuée par rayonnement U.V.La bande d'alumine correspondant à chaque alcaloïde est prélevée par grattage et épuisée par du chloroforme; après filtration, la solution chloroformique est lavée, séchée, évaporée jusqu'à siccité . L'alumine est encore épuisée par du méthanol, qui, après filtration, est distillé jusqu'à l'obtention d'un résidu sec.

(produit présentant le Rf le plus élevé) résidu obtenu par épuisement	au moyen du chloroforme	88 mg
	au moyen du méthanol	412 mg
(produit présentant le Rf le plus faible) résidu obtenu par épuisement	au moyen du chloroforme	8 mg
	au moyen du méthanol	92 mg

On obtient ainsi, après cristallisation dans l'acétone 0,50g de l'alcaloïde IV le plus polaire et 0,10g de l'alcaloïde VIII le moins polaire.

III - Fractionnement des alcaloïdes par chromatographie sur colonne

Le résidu alcaloïdique des premières solutions mères acétoniques précitées, soit 7,58 g, est traité par 160 ml de benzène à reflux. Après élimination à froid d'un insoluble de 1,5 g, la solution benzènique est chromatographiée sur une colonne de 200 g d'alumine MERCK, d'activité II selon Brockmann, en recueillant des fractions successives de 180 ml.

L'élution progressive est réalisée par des solvants purs ou en mélange, de polarité croissante: benzène - benzène/éther (avec des pourcentages croissants d'éther) - éther-éther/méthanol (de plus en plus riche en ce dernier solvant) et méthanol.(voir tableau figurant dans la partie théorique p.28)

IV - Purification et caractères physico-chimiques de chacun des alcaloïdes purs isolés

Alcaloïde I

Produit amorphe, qui est isolé de la fraction 11-14 éluée par le benzène.

-Formule : $C_{19}H_{18}N_2$

-Spectre U.V.: λmax nm 228-280

-Spectre I.R.: bandes à 1 600 cm^{-1} - 3 300 cm^{-1}

-Spectre de masse: Pic moléculaire M^+ 274
principaux pics à m/e 273 - 256 - 244 - 230 - 217 - 194 - 170 - 169 - 156 - 144 - 135 - 130

Alcaloïde II: acétyl corymine (fig. p.102-103)

Cet alcaloïde est isolé par cristallisation dans l'éther des fractions 15 à 28, éluées par le benzène.

-Formule : $C_{24}H_{28}O_5N_2$ - F 195° $(\alpha)_D$ +8°6
(C = 0,9, $CHCl_3$)

-Spectre U.V.: λ max nm (log ε) 255 (3,97) 312 (3,46)
(c = 117.10^{-4} g/l , méthanol)

-Spectre I.R. : bandes à 1725 cm^{-1} - 1760 cm^{-1}

-Spectre de masse: M^+ 424
principaux pics à m/e 382 - 365 - 337 - 321 - 305
277 - 228 - 211 - 171 - 172 - 158

Cet alcaloïde a été identifié, par comparaison de ses constantes, à un échantillon d'acétyl corymine préparé à partir de la corymine de la manière suivante :

Acétylation de la corymine

30 mg de corymine sont dissous dans 0,3 ml de pyridine et 1 ml d'anhydride acétique. Le milieu réactionnel est laissé 24 h. à la température du laboratoire.

Après addition de glace et de 40 ml d'eau, la solution est alcalinisée par de la soude diluée et extraite en 3 fois par 25 ml de chloroforme.

Les solutions chloroformiques lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, distillées jusqu'à siccité, laissent un résidu de 35 mg qui, par cristallisation dans l'éther, donne 22 mg d'un composé dont les constantes sont identiques à celles de l'alcaloïde II.

Alcaloïde III: desformocorymine (fig. p.104-105)

Cet alcaloïde est isolé par cristallisation dans l'éther des fractions 35 à 39, éluées par le benzène-éther (95-5) et des fractions 40 à 81, éluées par le benzène-éther (en pourcentages croissants d'éther).

-Formule: $C_{21}H_{26}O_3N_2$ F 167-168° $(\alpha)_D$ - 154°
(C = 1, $CHCl_3$)

-Spectre U.V.: λ max nm (log ε) 255 (3,93) 308 (3,42)
(C = 448 . 10^{-4} g/l , méthanol)

- spectre I.R.: bande à 1725 cm^{-1}
- spectre de masse : pic moléculaire M^+ 354;

  principaux pics à m/e: 311, 310,295,267,250,180, 172, 171, 166, 144, 130.

Il a été identifié à un échantillon de desformocorymine préparé par la technique suivante; décrite par A.K. KIANG et G.F. SMITH (20) :

200 mg de corymine sont dissous dans 45 ml d'une solution de potasse méthanolique à 2%. La solution est chauffée à reflux pendant 1 heure, puis diluée par 50 ml d'eau.

Aprés élimination du méthanol par distillation sous vide, la solution aqueuse refroidie est extraite trois fois par 50 ml de chloroforme.

Les solutions chloroformiques ,lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, donnent, par distillation, un résidu de 174 mg qui, par cristallisation dans l'éther, fournit 77 mg d'un composé pur présentant les mêmes constantes que l'alcaloïde III.

Alcaloïde IV: Corymine (fig. p.106-107)

Cet alcaloïde est isolé soit par cristallisation directe des alcaloïdes totaux dans l'acétone soit par cristallisation dans l'éther des fractions 40-81 éluées par le benzène- éther, en pourcentages croissants d'éther (90-10, 80-20, 50-50).

-Formule : $C_{22}H_{26}O_4N_2$ F 182° $(\alpha)_D$ +25°
(c = 1; $CHCl_3$)

-spectre U.V.: λ max nm (log ε) 255 (4,04) 315 (3,42)
(c = 20 . 10^{-3} g/l ; méthanol)

- spectre I.R. : bande à 1725 cm^{-1}

-spectre de masse : pic moléculaire M^+ 382
principaux pics à m/e : 353 - 322 - 316 - 295 - 282 - 277 - 250 - 186 - 185 - 172 - 171 - 158 - 144

Alcaloïde V : érinine (fig . p.108-109)

Cet alcaloïde est isolé par cristallisation dans l'éther des fractions 91-93 éluées par l'éther-méthanol - (99-1)

-Formule : $C_{22}H_{24}O_4N_2$ F 270° $(\alpha)_D$ 186°
(c = 1: $CHCl_3$)

-Spectre U.V.: λ max nm (log ε) 255 (4,04) 318 (3,43)
(c = 276 . 10^{-4} g/1; méthanol)

-Spectre I.R.: bandes à 1725 cm^{-1} - 1760 cm^{-1}
1638 cm^{-1}

-Spectre de masse : pic moléculaire M^+ 380
principaux pics à m/e : 323, 309, 212, 199, 187, 186 185, 171, 144

L'identification de cet alcaloïde a été faite par comparaison de ses constantes avec celles de l'Erinine, publiées antérieurement.

Alcaloïde VI : Erinicine (fig. p.110-111)

Cet alcaloïde est isolé par cristallisation dans l'éther des fractions 91-93 éluées par l'éther-méthanol (99-1)

-Formule : $C_{22}H_{26}O_4N_2$ F 250° $(\alpha)_D$ -149°
(C = 1; $CHCl_3$)

-Spectre U.V.: λ max nm (log ε) 255 (3,99) 315 (3,42)
(c= 217.10^{-4} g/l ; méthanol)

-Spectre I.R.: bandes à 1745 cm^{-1} - 1600 cm^{-1}

-Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 382

principaux pics à m/e : 365 - 327 - 325 - 323 - 313 - 311 - 283 - 227 - 212 - 199 - 187 - 185 - 171 - 144 - 130 -

Alcaloïde VII : geissoschizol (fig. p.112-113)

Cet alcaloïde est isolé par cristallisation dans l'éther des fractions 94-98 éluées par l'éther - méthanol(98-2)

-Formule : $C_{19}H_{24}ON_2$ F 228° $(\alpha)_D$ - 61°
(c= 0,33; pyridine)

-spectre U.V.: λ max nm (log ε) 223 (4,55) 278 (3,92)
(c = 117, 10^{-4} g/l ; méthanol)

-spectre I.R.: pas de bande carbonyle
bande à 3250 cm^{-1}

- Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 296
  principaux pics à m/e : 295 - 281 - 265 - 251 - 237 - 223 - 209 - 208 - 195 - 182 - 170 - 169 - 156 - 144 - 143 -

Alcaloïde VIII : éburnaphylline (fig. p.114-115)

L'éburnaphylline est obtenu soit par cristallisation directe des alcaloïdes totaux dans l'acétone (rendement 0,05 g/kg) soit par cristallisation des fractions 115-128 (éluées par éther - méthanol 98-2 à 95-5) rendement (0,033 g /Kg).

Sa purification est obtenue par filtration sur colonne d'alumine. Le produit à purifier est dissous dans le minimum de méthanol à reflux, puis dilué par un large volume d'éther.

L'élution par de l'éther fournit les 9/10 du produit de départ, l'élution par de l'éther-méthanol (80-20) puis (50-50) permet d'obtenir l'alcaloïde restant. Le produit issu de cette chromatographie est finalement cristallisé dans l'acétone.

Des extractions ultérieures sur d'autres lots de feuilles de l'Hunteria eburnea de même provenance, ont permis d'isoler avec des rendements supérieurs, de plus grandes quantités d'éburnaphylline en vue de la détermination de sa constitution.

-Formule : $C_{21}H_{24}O_4N_2$ F 237 ° - 239° $(\alpha)_D$ +15°4
(c = 0,91 ; pyridine)

-Spectre U.V. : λ max nm (log ε) :225 (4,62) 278 (4,00)
(c = 114.10^{-4} - méthanol)

-spectre I.R. : bandes à 1740 cm^{-1} - 3300 cm^{-1}

-Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 368
principaux pics m/e : 367 - 353 - 337 - 323 - 309 -
295 - 282 - 265 - 255 - 240 - 225 - 221 - 208 - 197
182 - 169 - 168 - 156 - 143 - 130

-Spectre de R.M.N. : un singulet de trois protons à 3,08 p.p.m. (dans le DMSO)

B - CHIMIE STRUCTURALE

I - Analyse fonctionnelle:

1°) Action de l'hydrure de lithium et d'aluminium sur l'éburnaphylline = éburnaphyllinol IX_a

100 mg d'éburnaphylline sont dissous dans 50 ml de tétrahydrofuranne anhydre - 100 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium sont placés sur un tampon de coton de verre dans un appareil Soxhlet.

La réaction est poursuivie pendant 3 heures par ébullition à reflux du solvant.

L'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'éther humide. L'extraction est effectuée au moyen d'éther sec, le mélange est agité à l'aide d'un agitateur magnétique et l'opération répétée plusieurs fois. Les solutions éthérées, filtrées, sont séchées sur sulfate de sodium sec, distillées jusqu'à siccité, elles laissent un résidu de 50 mg.

Le dépôt d'alumine et de lithine est repris par du chloroforme sous agitation magnétique; après filtration, la solution chloroformique évaporée jusqu'à siccité laisse un résidu de 30 mg.

Ces deux résidus sont identiques et purs sur c.c.m.

La cristallisation dans l'acétone permet d'obtenir un premier jet de 60 mg

a) Action du deutérure de lithium et d'aluminium sur l'éburnaphylline = d_2 éburnaphyllinol IX_b

20 mg d'éburnaphylline sont dissous dans 25 ml de tétrahydrofuranne anhydre, 20 mg de deutérure de lithium et d'aluminium sont déposés sur un tampon de coton de verre dans un appareil Soxhlet.

La réaction et l'extraction sont conduites comme ci-dessus.

On obtient ainsi un résidu de 17 mg qui fournit par cristallisation dans l'acétone un premier jet de 11 mg et un deuxième jet de 3 mg de d_2-éburnaphyllinol IX_b.

b) Constantes de l'éburnaphyllinol et de l'éburnaphyllinol deutéré : (fig. p.116-117)

- Formule: $C_{20}H_{24}O_3N_2$ - $C_{20}H_{22}D_2O_3N_2$ F 315°-318°
  $(\alpha)_D$ +41° (c = 0,6 : méthanol)

- Spectre U.V.: λ max nm (log ε) 225 (4,54)
  278 (3,77) (c=984 - 10^{-5} g/l: méthanol)

- Spectre I.R.: bande à 3500 cm^{-1}

- Spectre de masse : Pic moléculaire M^+ 340

principaux pics à 339 - 323 - 309 - 295 - 255 - 211
194 - 182 - 180 - 169 - 143 - 130 - 95

d_2 éburnaphyllinol : M^+ 342

principaux pics à 341 - 325 - 309 - 297 - 255 - 213
196 - 182 - 180 - 169 - 168 - 156 - 145 - 95

2°) Acétylation de l'éburnaphylline = mono-O-acétyl éburnaphylline X

50 mg d'éburnaphylline sont dissous dans 0,5 ml de pyridine et 1 ml d'anhydride acétique. La solution est maintenue 24 heures à la température du laboratoire, puis diluée par 40 ml d'eau distillée, glacée. Après alcalinisation au moyen de lessive de soude diluée au 1/2, l'extraction est effectuée en 3 fois par 75 ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques, lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium sec, distillées jusqu'à siccité, donnent un résidu de 52 mg, homogène en c.c.m.

Par cristallisation dans l'éther ce résidu donne un premier jet de 29 mg puis un deuxième jet de 13 mg de produit pur cristallisé.

Constantes de la mono-O-acétyl éburnaphylline X: (fig.p.118 - 119)

-Formule : $C_{23}H_{26}O_5N_2$ F 215° $(\alpha)_D$ +43°
(c = 1: $CHCl_3$)

-Spectre U.V.: λ max nm (log ε) 223 (4,50) 278 (3,83)
(c= 178 . 10^{-4} g/l , méthanol)

-Spectre I.R.: bandes à 1725 cm^{-1} - 1745 cm^{-1}
1240 cm^{-1}

-Spectre de masse: pic moléculaire à M^+ 410

principaux pics à m/e 409 - 395 - 379 - 368 - 367 - 351 - 337 - 323 - 297 - 294 - 265 - 255 - 240 - 237- 220 - 207 - 206 - 197 - 182 - 169 - 168 - 156 - 149 - 140 - 130 - 115 -

-Spectre de R.M.N.: un singulet de trois protons à 3,08 p.p.m.

un singulet de trois protons à 2,05 p.p.m.

3°) Action du trifluorure de bore et de l'anhydride acétique sur l'éburnaphylline: O,N, di acétyl éburnaphylline XI et O, acétyl éburnaphylline X

A 470 mg d'éburnaphylline, en solution dans 15 ml d'anhydride acétique, est ajouté 1 ml de trifluorure de bore en solution dans de l'éther éthylique. La réaction est poursuivie à l'ébullition sur jacquette et sous atmosphère d'azote pendant trois heures.

Après alcalinisation par de la lessive de soude diluée au demi, en présence d'eau glacée, l'extraction est effectuée au moyen de 200 ml de chloroforme utilisé en 3 fois. Les solutions chloroformiques sont lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium, et distillées sous pression réduite. Le résidu brut obtenu pèse 573 mg.

La chromatographie en couche mince sur plaque alcaline (solvant de migration : benzène 50 - éther 50 - méthanol 15) indique la présence de trois composés.

Le résidu précité est mis en solution dans le benzène (23 mg d'insoluble) et chromatographié sur une colonne de 17 g d'alumine .L'élution est effectuée au moyen du benzène puis par des mélanges benzène-éther et enfin par de l'éther. Les fractions recueillies sont de 10 ml. Les dix premières fractions homogènes en c.c.m. sont réunies . Leur ensemble pesant 35 mg fournit par cristallisation dans l'éther 20 mg de produit XI.

Les fractions 26 à 58 pesant 61 mg fournissent par cristallisation dans l'éther un composé identique à la mono-acétyl éburnaphylline X.

Dans les fractions 80 à 90 on retrouve un peu d'éburnaphylline de départ .

Constantes de la O,N-diacétyl-éburnaphylline XI:(fig.p.120-121)

formule: $C_{25}H_{28}O_6N_2$

Spectre U.V.: dans le méthanol max à λ 242 270 290 et 300 nm

Spectre I.R. : bandes à 1745. 1725, 1680 et 1700 cm^{-1}

Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 452
principaux pics à m/e: 437 - 421 - 409 - 393 - 365 340 - 307 - 279 - 224 - 211 - 182 - 169 - 168 - 156

4°) Acétylation de l'éburnaphyllinol : diacétyl éburnaphyllinol XII

90 mg d'éburnaphyllinol sont dissous dans 0,5 ml de pyridine et 1,5 ml d'anhydride acétique.

La solution est maintenue 24 heures à la température du laboratoire, puis diluée par 60 ml d'eau distillée, glacée. Après alcalinisation au moyen de lessive de soude diluée au 1/2, l'extraction est effectuée en trois fois par 100 ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium sec, distillées jusqu'à siccité, donnent un résidu de 88 mg, homogène en c.c.m.

Il fournit par cristallisation dans l'acétone 52 mg de diacétyl éburnaphyllinol XII

Constantes du dérivé XII : (fig. p. 122 - 123)

Formule: $C_{24}H_{28}O_5N_2$ F 225° $(\alpha)_D$ +64°
(c = 0,3, méthanol)

Spectre U.V.: λ max nm (log ε) 225 (4,63) 278 (3,93)
(c=54 . 10^{-4} g/l , méthanol)

Spectre I.R.: bandes à 1745 cm^{-1} et 1725 cm^{-1} 1240 cm^{-1}

Spectre de masse : pic moléculaire M^+ 424
principaux pics à m/e: 393 - 365 - 351 - 337 - 309 - 297 - 235 - 197 - 193 - 182 - 169 - 168 - 156 - 143 - 130 -

Spectre de RMN:

Un singulet de trois protons à 2,00 p.p.m.
Un singulet de trois protons à 1,88 p.p.m.

5°) Action du chlorure de tosyle sur l'éburnaphylline chlorure d'éburnaphylline XIII et O-tosyl éburnaphylline XIV

3 g d'éburnaphylline sont dissous dans 10 ml de pyridine anhydre et 6 g de chlorure de tosyle fraîchement cristallisé.

La réaction est poursuivie 24 heures à la température du laboratoire. 300 ml d'eau glacée sont ajoutés au mélange réactionnel qui est ensuite alcalinisé au moyen de lessive de soude diluée au demi. L'extraction est effectuée en 6 fois par 1 litre de chloroforme. Les solutions chloroformiques lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium, distillées sous pression réduite, abandonnent un résidu de 3,45g .

L'examen en c.c.m. (plaque alcaline; solvant de migration : benzène 60 - éther 40 - méthanol 12) montre que ce résidu est constitué de deux produits dont l'un de Rf inférieur est fortement majoritaire. Il reste en outre une faible trace d'un produit de Rf identique à celui de l'éburnaphylline.

- 300 mg du mélange sont chromatographiés sur colonne d'alumine pour obtenir les produits purs.

- les 3,15 g non chromatographiés, seront réduits par $LiAlH_4$

Isolement du chlorure d'éburnaphylline et du dérivé tosylé d'éburnaphylline

300 mg de résidu hétérogène sont mis en solution dans 6 ml de benzène. La solution benzènique est chromatographiée sur une colonne d'alumine de 9 g. L'élution est effectuée par des solvants ou mélanges de solvants de plus en plus polaires benzène, benzène-éther, éther, éther-méthanol, méthanol.

Les fractions 12 à 22 obtenues par élution avec le benzène renfermant 5 à 10% d'éther sont homogènes en c.c.m.

Leur ensemble (32 mg) constitue le chlorure d'éburnaphyllline XIII.

chlorure d'éburnaphylline XIII

$C_{21}H_{22}O_3N_2Cl$

Spectre U.V.: max à λ 225-278 nm

Spectre I.R.: bande à 1730 cm^{-1} -

Spectre de masse: double pic à m/e 385 et m/e 387

La fraction 33 obtenue par élution au moyen du benzène éther (50-50) est homogène en c.c.m. Les 8 mg ainsi obtenus constituent le dérivé tosylé de l'éburnaphylline XIV.

O tosyl éburnaphylline

$C_{28}H_{30}O_6N_2S$ poids moléculaire calculé 522

Spectre U.V.: max à λ 225-275 nm

Spectre I.R.: bande à 1730 cm^{-1}

Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 522

6°) Action de l'hydrure d'aluminium lithium sur le mélange de chlorure et tosyl éburnaphylline = desoxy-éburnaphyllinol XV :

3,15 g du mélange de chlorure et de tosyl éburnaphylline obtenus précédemment sont mis en solution dans 200 ml de tétrahydrofuranne anhydre. 500 mg d'hydrure double d'aluminium-lithium sont déposés sur une couche de coton de verre dans un appareil de Soxhlet. La réaction est poursuivie à reflux pendant 5 heures sur bain-marie bouillant.

Après destruction de l'excès de réactif par addition ménagée d'éther humide, puis de quelques gouttes d'eau distillée, le milieu réactionnel est additionné de sulfate de sodium sec et d'éther sec. Le mélange est agité sur agitateur magnétique puis filtré sur schott, les solutions éthérées obtenues sont à nouveau séchées sur sulfate de sodium sec, filtrées puis distillées à sec.

Le résidu d'alumine et de sulfate de sodium est encore épuisé par du chloroforme, puis par du méthanol. On obtient ainsi par épuisement à l'éther : 910 mg
par épuisement au chloroforme: 194 mg
par épuisement au méthanol: 490 mg
au total 1.594 mg

Ces trois résidus se sont révélés identiques par examen chromatographique en couche mince sur plaque alcaline (solvant de migration: benzène 60 - éther 40 - méthanol 12)

Leur mélange fournit par cristallisation dans l'acétone trois jets successifs de désoxy éburnaphyllinol XV: 710, 475 et 113 mg.

Constantes du Desoxy éburnaphyllinol XV: (fig. p. 124-125)

Formule : $C_{20}H_{24}O_2N_2$ F 306° -309° (formation d'aiguilles à 265°; $(\alpha)_D$ +38°9 (c=0,95;méthanol)

Spectre U.V.: λ max nm (log ε): 225 (4,51) 278 (3,81)
(c = 115 . 10^{-4} g/l, méthanol)

Spectre I.R.: bande à 3400 cm^{-1}

Spectre de masse: pic moléculaire à 324

principaux pics à m e: 323 - 307 - 293 - 268 - 251 - 239 - 221 - 211 - 194 - 182 - 180 - 169 - 168 - 156 -144 - 127

Spectre de R.M.N.: un triplet (trois protons) centré sur 0,90 p.p.m. (dans DMSO)

7°) Acétylation du desoxy éburnaphyllinol:

. acétyl desoxy éburnaphyllinol XVI

45 mg de desoxy éburnaphyllinol sont dissous dans 0,3 ml de pyridine anhydre et 1 ml d'anhydride acétique. La solution est maintenue 24 heures à la température du laboratoire.

Après dilution avec 20 ml d'eau et alcalinisation au moyen de lessive de soude diluée au demi, l'extraction est effectuée par 100 ml de chloroforme utilisé en trois fois. Les solutions chloroformiques sont lavées, séchées sur sulfate de sodium sec, distillées jusqu'à siccité. Le résidu blanc obtenu pesant 46 mg, est homogène en c.c.m.:solvant de migration benzène 60 - éther 40 - méthanol 10 . Le rendement de la réaction est de 90%.

La cristallisation des 46 mg dans l'acétone permet d'obtenir un premier jet de 20 mg et un deuxième jet de 10 mg de dérivé acétylé XVI.

Constantes de O. acétyl desoxy éburnaphyllinol XVI : (fig. p.126-128

Formule: $C_{22}H_{26}O_3N_2$ F 225° - 230° (éclatement de certains cristaux à 204°) $(\alpha)_D$ +32°4 (c=0,9 - chloroforme)

Spectre U.V.: λ max nm (log ε) 225 (4,53) 275 (3,84)
(c= 11,48.10^{-3} g/l - méthanol)

Spectre I.R.: bandes à 1750 cm^{-1} - 1240 cm^{-1}

Spectre de masse: Pic moléculaire à M' 366
principaux pics à m/e: 365 - 337 - 308 - 307 - 293 - 239 - 235 - 223 - 194 - 182 - 169 - 168 - 156

Spectre de R.M.N. : singulet (trois protons) à 1,89 p.p.m.; triplet (trois protons) centré sur 0,90 p.p.m.

II - Corrélation avec la polyneuridine:

8°) Tosylation du desoxy éburnaphyllinol - ester tosylique du desoxy éburnaphyllinol XXI

456 mg de desoxy éburnaphyllinol cristallisé et 300 mg de chlorure de tosyle fraîchement cristallisé sont dissous dans 2,5 ml de pyridine anhydre. Le milieu prend une coloration rougeâtre. La réaction est poursuivie 24 heures à la température du laboratoire.

30 ml d'eau glacée sont ajoutés au mélange réactionnel qui est alors alcalinisé au moyen de lessive de soude diluée au demi. La phase alcalinisée se colore en rose.

L'extraction est effectuée en 4 fois par 500 ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques longuement lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium sec, distillées sous pression réduite laissent un résidu de 609 mg; le rendement de la réaction est de 90%.

Le résidu obtenu, homogène en c.c.m, fournit par cristallisation dans l'éther-acétone trois jets successifs d'ester tosylique du desoxy éburnaphyllinol XXI pesant au total 460 mg.

Constantes de l'ester tosylique du desoxy éburnaphyllinol:

Formule : $C_{27}H_{30}O_4N_2S$ F 179°-181° $(\alpha)_D$ +35° (fig.p.129-131)
(c = 1 - méthanol)

Spectre U.V.: λ max nm (log ε): 225 (4,60) 278 (3,90)
(c = 112.10^{-4} g/l - méthanol)

Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 478
principaux pics à m/e: 306 - 277 - 249 - 239 - 184 - 183
182 - 172 - 169 - 168 - 107

9°) Action de la pyridine sur l'ester tosylique du desoxy éburnaphyllinol XXI: indolénine XXII

61 mg d'ester tosylique du desoxy-éburnaphyllinol XXI sont dissous dans 4 ml de pyridine anhydre. La solution est maintenue à l'ébullition pendant 4 h puis laissée 15 h sous atmosphère d'azote à la température du laboratoire. Le résidu de 85 mg obtenu par évaporation sous pression réduite est hétérogène en c.c.m.

Après passage sur une colonne d'alumine de 5 g et par élution avec du chloroforme, on obtient après élimination du solvant, une première fraction de 28 mg homogène en c.c.m. Ce résidu correspond à l'indolénine XXII, attendue. Les fractions suivantes contiennent un mélange ester tosylique XXI et indolénine XXII, puis l'ester tosylique inchangé XXI.

Constantes de l'indolénine XXII:

Formule : $C_{20}H_{22}O N_2$ $(\alpha)_D$ + 2°6
(c = 0,678 - $CHCl_3$)

Spectre U.V.: λ max nm (log ε) : 220 (4,23) 265 (3,62)
(c = 117 . 10^{-4} g/l - méthanol)

Spectre I.R. bandes à 1600 cm^{-1} - 1620 cm^{-1}

Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 306

10°) Action de l'hydrure de lithium et d'aluminium sur l'indolénine XXII: dérivé indolinique XXIII

25 mg d'indolénine XXII, en solution dans le tétrahy-

drofuranne, sont réduits par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans les mêmes conditions que l'éburnaphylline: exemple 1. Le résidu de 22 mg obtenu est l'indolénine heptacyclique XXIII.

Constantes du dérivé indolinique XXIII : (fig. p.I32-I33)

Formule : $C_{20}H_{24}O\,N_2$ F 223° - 226° $(\alpha)_D$ + 66°
(c = 0,78 ; méthanol)

Spectre U.V. : λ max nm (log ε) : 240 (3,78) 290 (3,32)
(c = 528.10^{-4} g/l)

Spectre I.R. : bande à 1620 cm^{-1}

Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 308
principaux pics à m/e: 293 - 279 - 251 - 194 - 182 - 178 - 162
155 - 144 - 143 - 137 - 130 - 115 - 108

Spectre de R.M.N.: un triplet (3 protons) centré sur 0,90 p.p.m

11°) Action de l'hydrure d'aluminium lithium sur l'ester tosylique du desoxy éburnaphyllinol = dérivé indolinique:

Cyclo - 7,22 dihydro-1,2 desoxy éburnaphyllinol XXIII

220 mg de l'ester tosylique du desoxy éburnaphyllinol cristallisé, sont dissous dans 30 ml de tétrahydrofuranne, 50 mg d'hydrure d'aluminium lithium sont déposés sur du coton de verre dans un appareil de Soxhlet. La réaction est poursuivie à reflux pendant 5 heures.

Après destruction de l'excès de réactif par addition ménagée d'éther humide, puis d'eau distillée, le milieu réactionnel est additionné de sulfate de sodium sec et d'éther sec. Après agitation à l'aide d'un agitateur magnétique, la solution est filtrée sur schott, l'épuisement par l'éther sec du résidu est→

répété 5 fois dans les mêmes conditions.

Les solutions éthérées réunies sont séchées deux fois sur sulfate de sodium sec, puis distillées à sec, le résidu obtenu se présente sous forme d'une laque blanche pesant 178 mg.

L'examen en c.c.m. révèle la présence d'une faible quantité du dérivé tosylé de départ et d'une forte majorité de produit réduit. Ce dernier est purifié par une première chromatographie sur plaque épaisse alcaline (solvant de migration : benzène 40 - éther 40 - méthanol 10) puis par une seconde chromatographie sur plaque épaisse neutre (même mélange de solvants de migration).

On obtient finalement par cristallisation dans l'éther 120 mg de dérivé indolinique cyclisé XXIII.

12°) Acétylation du produit indolinique XXIII: N-acétyl cyclo-7,22 dihydro-1,2 désoxy éburnaphyllinol XXIV :

56 mg de XXIII sont dissous dans 0,5 ml de pyridine anhydre et 1 ml d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est laissé 24 heures à la température du laboratoire.

Après addition de 20 ml d'eau glacée et l'alcalinisation au moyen de lessive de soude diluée au demi, le mélange est extrait par 150 ml de chloroforme utilisé en 3 fois. Les solutions chloroformiques lavées, séchées sur sulfate de sodium sec, sont évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu se présente sous forme de laque blanche pesant 60 mg (rendement 90% environ).

La chromatographie en couche mince sur plaque alcaline (solvant de migration : benzène 50 - éther 50 - méthanol 11) montre la présence d'un produit homogène de même Rf que le produit de départ; mais incolore au réactif cérique.

Le produit est finalement purifié par cristallisation dans l'éther.

Constantes du dérivé N-acétylé du produit indolinique : (fig.p.134-135)

Formule: $C_{22}H_{26}O_2N_2$ F 135°-138° $(\alpha)_D$ -53°
(c 0.5; méthanol)

Spectre U.V.: λ max nm (log ε) 250 (4.00) 280 (3.65)
(c 10.10^{-5} : méthanol)

Spectre I.R.: bande à 1660 cm^{-1}

Spectre de masse: pic moléculaire à M^+ 350
principaux pics à m/e: 335 - 321 - 307 - 293 - 213 - 194 - 185 - 178 - 169 - 168 - 144 - 143 - 137 - 131 - 130

13) Action de l'acide p. toluène sulfonique et de l'anhydride acétique sur le produit indolinique XXV

1°) préparation des réactifs:

a) 5 ml d'anhydride acétique additionnée de 500 mg

d'acide p. toluène sulfonique et de 5 ml de benzène anhydre sont distillés sur jacquette, pour chasser les traces d'eau éventuellement présentes, en éliminant 3 ml de benzène.

b) 280 mg de produit indolinique sont dissous dans 8 ml de benzène anhydre et mis à distiller sur jacquette pour éliminer 5 ml de benzène dans le même but que précédemment.

2°) Réaction:

Le mélange a) est versé dans le ballon b) et chauffé sur jacquette pour éliminer le benzène par distillation. Le ballon contenant le mélange réactionnel est chauffé 3 heures à reflux et sous azote, sur une jacquette à l'ébullition.

L'extraction, après passage à pH alcalin au moyen de lessive de soude diluée au 1/2 est effectuée en trois fois par 100 ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques sont lavées, séchées, distillées et fournissent un résidu brûnâtre de 320 mg, homogène en chromatographie sur couche mince.

Purification de ce résidu

Le résidu, en solution benzènique, est filtré sur une colonne de 3,5 g d'alumine. La fraction benzènique peu colorée, fournit par évaporation, sous pression réduite, un résidu de 200 mg homogène (rendement 65%) qui est finalement purifié par cristallisation dans un mélange hexane-éther.

Constantes du dérivé di-acétylé du produit indolinique obtenu XXV : (fig. p.136-137)

Formule: $C_{24}H_{28}O_3N_2$ F 158°-160° $(\alpha)_D$ -11°7

(c= 0,5 - chloroforme)

Spectre U.V.: λ max nm (log ε): 250 (4,31) 278 (3,64) 288 (c = 124.10^{-4} - méthanol)

Spectre I.R.: bandes à 1240 cm^{-1} -1660 cm^{-1} -1740 cm^{-1}

Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 392

principaux pics à m/e: 350 - 349 - 334 - 333 - 320 - 319 - 291 - 289 - 247 - 220 - 206 - 199 - 194 - 193 185 - 182 - 180 - 169 - 168 - 160 - 156 - 143 - 130

Spectre de R.M.N.: un doublet (trois protons) centré sur 1,6 p.p.m.; un quadruplet (un proton) centré sur 5,35 p.p.m.; un singulet (trois protons) à 2,00 p.p.m. ; un singulet (trois protons) à 2,4 p.p.m.

III - Corrélation chimique avec un dérivé de la polyneuridine

14°) Action du chlorure de tosyle sur la polyneuridine XVIII = indolénine XXVII

300 mg de polyneuridine et 600 mg de chlorure de tosyle fraîchement cristallisé sont dissous dans 1 ml de pyridine anhydre. La réaction est poursuivie 36 heures à la température du laboratoire.

50 ml d'eau glacée sont ajoutées au mélange réactionnel qui est alcalinisé au moyen de lessive de soude diluée au demi. L'extraction est effectuée en trois fois par 150 ml de chloroforme. Les solutions chloroformiques lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium. abandonnent

après distillation sous pression réduite, un résidu beige sous forme de laque pesant 375 mg, homogène en chromatographie sur couche mince, sur plaque alcaline (solvant de migration: benzène 60 - éther 40 - méthanol 10). Le rendement de la réaction est de 87%.

Constantes du dérivé XXVII : (fig. p.138)

Formule: $C_{21}H_{22}O_2N_2$. produit amorphe

Spectre U.V.: λ max nm (log ε): 225 - 265 (méthanol)

Spectre I.R.: bandes à 1600 cm^{-1} - 1620 cm^{-1} - 1730 cm^{-1}

Spectre de masse: pic moléculaire M^+ 334
principaux pics à m/e: 319 - 275 - 235 - 182 - 169
168 - 140

15°) Action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium sur l'indolénine XXVII dérivé indolinique XXVIII

370 mg de l'indolénine XXVII sont dissous dans 50 ml de tétrahydrofuranne anhydre. 100 mg d'hydrure double de lithium et d'aluminium sont déposés sur une couche de coton de verre dans un appareil de Soxhlet. Le mélange est chauffé 5 heures sur bain-marie, à reflux, puis abandonné 18 heures à la température du laboratoire.

Après destruction ménagée de l'excès de réactif par addition d'éther humide; le mélange est agité à l'aide d'un agitateur magnétique avec de l'éther sec et filtré sur

schott. L'extraction est répétée trois fois dans les mêmes conditions par 200 ml d'éther. Les solutions éthérées sont séchées sur sulfate de sodium sec, filtrées, puis évaporées à sec. Le résidu de 200 mg se présente sous forme de laque incolore, unitache en chromatographie sur couche mince, sur plaque alcaline (solvant de migration: benzène 60 - éther 40 - méthanol 10). Le réactif cérique révèle le dérivé obtenu en rouge. Le rendement de la réaction est de 88%.

Le résidu de 200 mg fournit, par cristallisation dans un mélange éther-acétone 120 mg de dérivé indolinique XXVIII.

Constantes du dérivé XXVIII : (fig. p. 139-140)

Formule: $C_{20}H_{24}O\,N_2$ F 198°-199° $(\alpha)_D$ +63°2

(c = 1 : méthanol)

Spectre U.V.: λ max nm (log ε):240 (3.86) 290 (3,53)

(c = 116.10^{-4} g.l - méthanol)

Spectre I.R.: bandes à 1610 cm^{-1} - 3300 cm^{-1}

Spectre de masse: pic moléculaire à M^+ 308

principaux pics à m/e : [illegible] - 291 - 277 - 278 - 249 - 235 - 178 - 169 - 168 - 167 - 160 - 151 - 143 - 134 - 131 - 130 - 117

16°) Acétylation du dérivé XXVIII: dérivé diacétylé XXV

157 mg du dérivé XXVIII sont dissous dans 0,6 ml de pyridine anhydre et 1,5 ml d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est abandonné 24 heures à la température du laboratoire.

La distillation sous pression réduite de la phase liquide, fournit un résidu de 173 mg homogéne en c.c.m. (plaque alcaline, solvant de migration: benzène 50 - éther 50 méthanol 11). Le rendement de la réaction est de 86 %.

La cristallisation dans l'hexane - éther fournit

un premier jet de 66 mg et un deuxième jet de 25 mg

Constantes du dérivé XXV : (fig. p. 136-137)

Formule: $C_{24}H_{28}O_3N_2$ 158°-160° $(\alpha)_D$ -11°5

(c = 1; chloroforme)

Spectre U.V.: λ max à 250 - 278 nm

Spectre I.R.: bandes à 1240 cm^{-1} - 1660 cm^{-1} - 1740 cm^{-1}

spectre superposable à celui du dérivé obtenu à partir de l'éburnaphylline.

Spectre de masse: pic moléculaire à M^+ 392

principaux pics à m/e : 130 - 143 - 156 - 160 - 168 - 169 - 180 - 182 - 185 - 193 - 194 - 199 - 206 - 220 - 247 - 289 - 291 - 319 - 320 - 333 - 334 - 349 - 350 -

Spectre de R.M.N.:

Identique à celui du dérivé obtenu à partir de l'éburnaphylline.

un doublet (trois protons) centré sur 1,6 p.p.m.

un quadruplet (un proton) centré sur 5,35 p.p.m.

un singulet (trois protons) à 2,00 p.p.m.

un singulet (trois protons) à 2,4 p.p.m.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ASHER (J.D.M.), ROBERTSON (J.M.), SIM (G.A.), BARLETT (M.F.), SKLAR (R) et TAYLOR (W.I.): Proc.chem.Soc. 1962, p. 72

2 - AUBREVILLE (A): la flore forestière de la Côte d'Ivoire 1950, ed.II rev.3, p.206, 210

3 - BARTLETT (M.F.), TAYLOR (W.I.) et RAYMOND-HAMET: C.R. Acad.Sc 1959 249 p. 1259

4 - BARTLETT (M.F.), KORZUN (E), SKLAR (R), SMITH (A.F.) et TAYLOR (W.I. J. Org. chem. 1963. 28. p. 1445

5 - BARTLETT (M.F.), LAMBERT (B.F.), WERBLOOD (H.M.) et TAYLOR (W.I.): J. Amer.Chem.Soc. 1963, 85, p. 475

6 - BARTLETT (M.F.), SKLAR (R.), SMITH (A.F.) et TAYLOR (W.I.): J. org. Chem. 1963. 28. p. 2197

7 - BARTLETT (M.F.), SKLAR (R), TAYLOR (W.I.), SCHLITTER (E), AMAI (R.L.S.) BEAK (P), BRINGI (N.V.) et WENKERT (E): J. Amer, Chem. Soc. 1963, 85, p. 622

8 - BARTLETT (M.F.), et TAYLOR (W.I.): J. Amer. Chem. Soc., 1963 85, p. 1203

9 - BEVAN (C.W.L.), PATEL (M.B.), REES (A.H.), HARRIS (D.R.), MARSHAK (M.L.) et MILLS (H.H.) : Chem. and Industry, 1965, p.603

10 - BEVAN (C.W.L.) , PATEL (M.B.), REES (A.M.) et LOUDON (A.G.) Tetrahedron 1967, 23, p. 3809

11- BIEMANN (k), BOMMER (P.), BURLINGAME (A.L.) et Mc MURRAY (W.J.) J. Amer. Chem.Soc., 1964, 86. p. 4624

12- Brevet D.B.P. 1157. 031

13- Brevet U.S. Patent 2.963.475

14- BUDZIKIEWICZ (H.), DJERASSI (C) et WILLIAMS (D.H.): Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, vol. 1. Alkaloïds-Holden-Day Inc., San Francisco 1964.

15- BYCROFT (B.W.), HESSE (M.)et SCHMID (H): Helv. Chim. Acta, 1965, 48 p. 1598

16- DUPONT (M.): Thèse doct.Pharm., Reims 1970

17- ENGELHARDT (A) et GELBRECHT (H): Naturwiss 1958, 45, p.547

18- ENGELHARDT (A) et GELBRECHT (H): Arzneimittel Forsch. 1961, 11, p.414

19- ENGELHARDT (A): Forsh und Fortschritte. 1966, 40. p.135

20- GOSSET (J.): Thèse Doct.Sc. Paris 1963

21- GOSSET-GARNIER (J).LE MEN (J) et JANOT (M.M.): Bull.Soc.Chim. 1965 p. 676

22- HAVKNOST (M.), POHM (M) et SCHIESSL (G): Planta medica 1964, 12. p.6

23- HESSE (M): Indolalkaloïdein Tabellen Ergänzungswerck. Springer-Verlag. 1968. p.164

24- HUTCHINSON (J) et DALZIEL (J.M.): Flora of west tropical Afrika, 1963 ed. II, 2. p. 62

25- JANOT (M.M.), LE MEN (J), GOSSET (J) et LÉVY (J.): Bull. Soc.Chim., 1962, p.1079.

26- KIANG (A.K.) et SMITH (G.F.): Proc.Chem.Soc.; 1962, p. 228

27- KUMP (C) et SCHMID (H):Helv.Chim.Acta, 1962. 45, p. 1090

28- KUMP (C), PATEL (M.B.), ROWSON (J.M.), SHASSE (M), et SCHMID (H): Pharm. acta helv., 1965, 40, p. 586

29- LE MEN (J) et TAYLOR (W.I.): Experientia 1965, 21, p.508

30- MORFAUX (A.M.), OLIVIER (L.), LÉVY (J.) et LE MEN (J.): Ann. Pharm. Fr., 1969, 27, p. 679

31- NEUSS (N): Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloïds. Eli Lilly and Company, Ed. Indianapolis, U.S.A.

32- NEUSS (N) et CONE (N.J.): Experientia, 1960, 16 p. 302

33- OHASHI (M), BUDZIKIEWICZ (H), WILSON (J.N.), DJERASSI (C), LÉVY (J), GOSSET (J) et LE MEN (J) et JANOT (M.M.): Tetrahedron, 1963, 19, p.2241

34- OLIVIER (L), QUIRIN (F), DAS (B.C.), LÉVY (J), LE MEN (J): Ann. Pharm. Fr., 1968, 26, p. 105

35- PICHON (M): Mem.Museum Nat. Hist.Nat., 1948, 24, p.159

36- PICHON (M): Separata do Boletim da Sociedade Broteriana, 1953, 27

37- POUSSET (J.L.): Thèse doct. sc., Paris 1967

38- PUISIEUX (F): Thèse doct.sc., Paris, 1960

39- QUIRIN (F): Thèse doct.pharm., Reims 1970

40- RAYMOND-HAMET: C.R. Acad.Sc..1955, 240, p.1470

41- RENNER (U.): Z. Physiol. chem., 1963. 331 . p.105

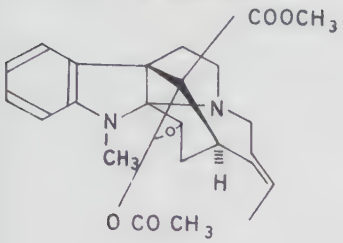
42- RIOBE (O): Communication personnelle
RIOBE (C) et MAVOUNGOU GOMES (L): Bull.Soc.Chim., 1970 (1b) p.20

43- SCOTT (C.C), SIM (G.A.) et ROBERTSON (J.M.): Proc.chem.Soc.. 1962 p.355

44- TROUTNEVA (E.A.) et BEREINSKAYA (V.V.): farmakol. Toksikol.,1966. 29: p.171

ACETYL - CORYMINE II

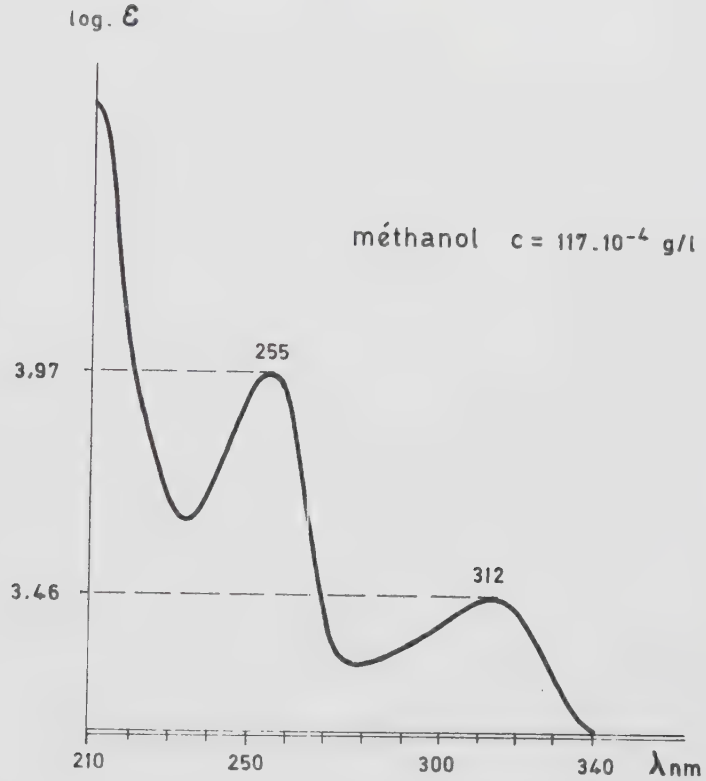
$C_{24}\ H_{28}\ O_5\ N_2$



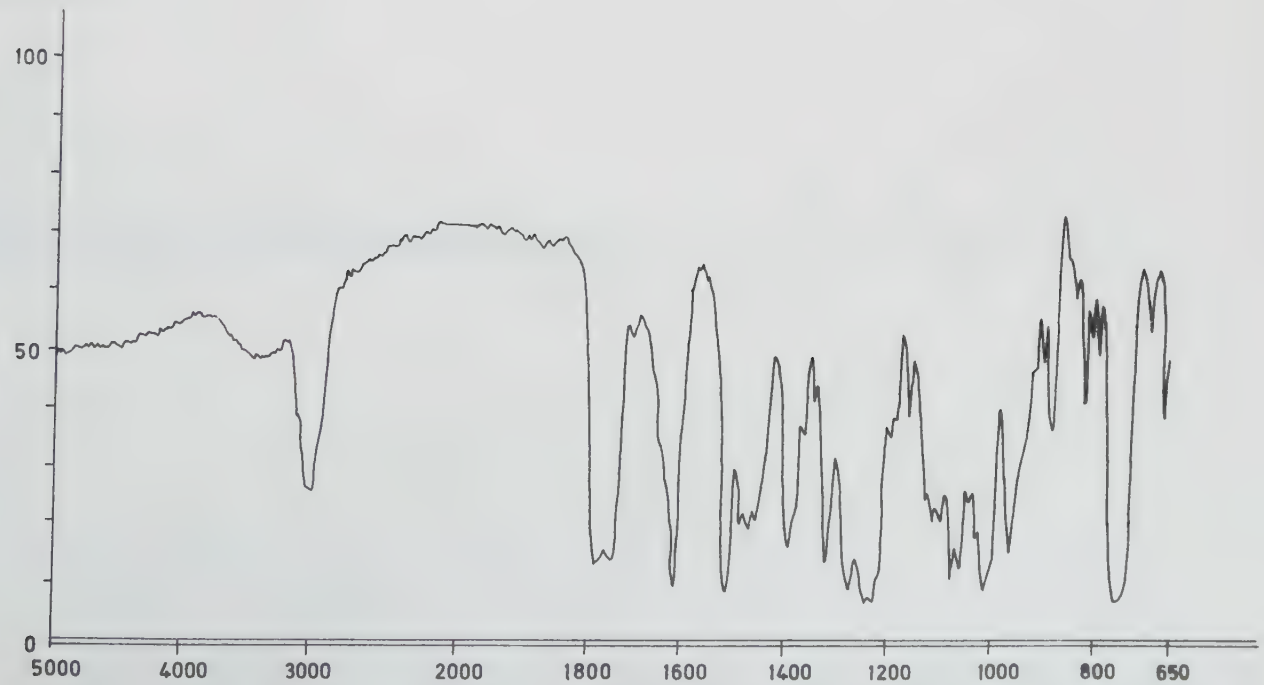
$[\alpha]_D = -8°6$ (c = 0,9 - $CHCl_3$)

F = 195 °

spectre U.V



spectre I.R

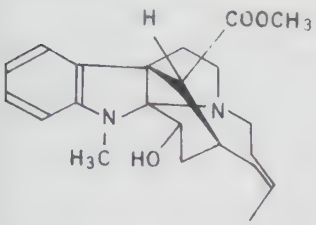


ACETYL - CORYMINE

spectre DE MASSE

DESFORMOCORYMINE II

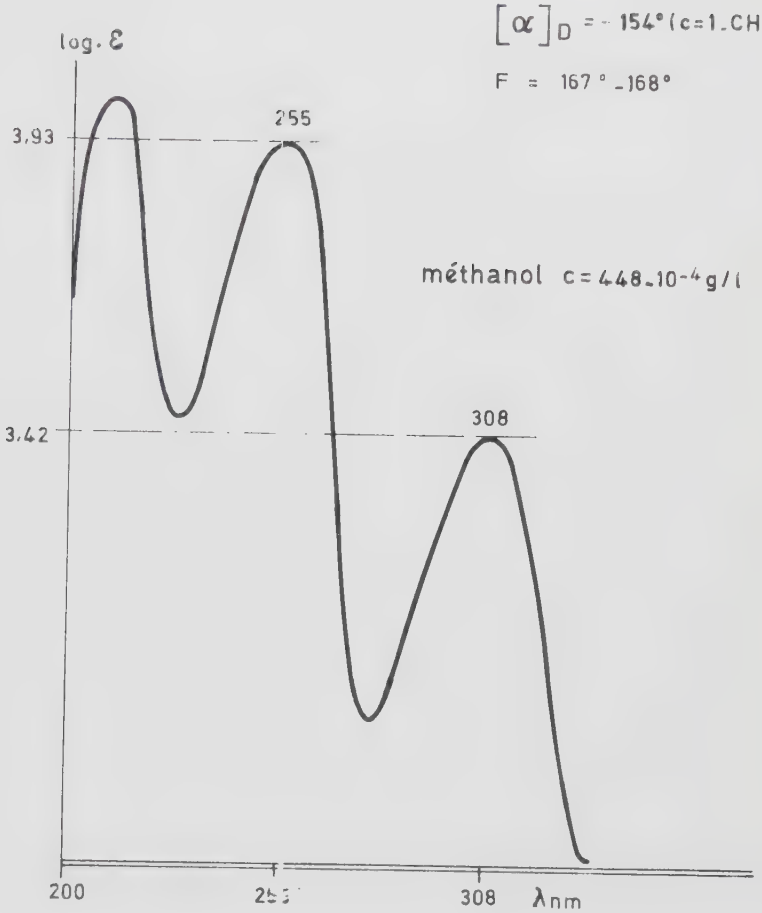
$C_{21}\ H_{26}\ N_2\ O_3$



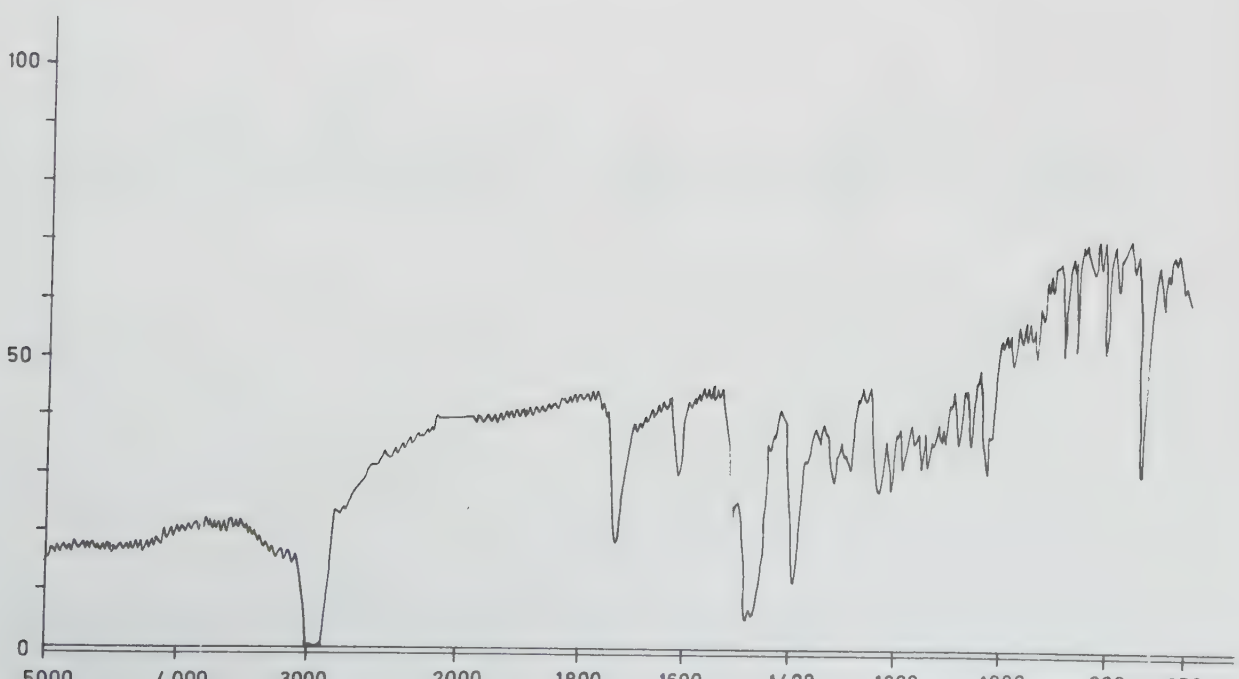
$[\alpha]_D = -154°$ (c=1 $CHCl_3$)

F = 167° - 168°

spectre U.V

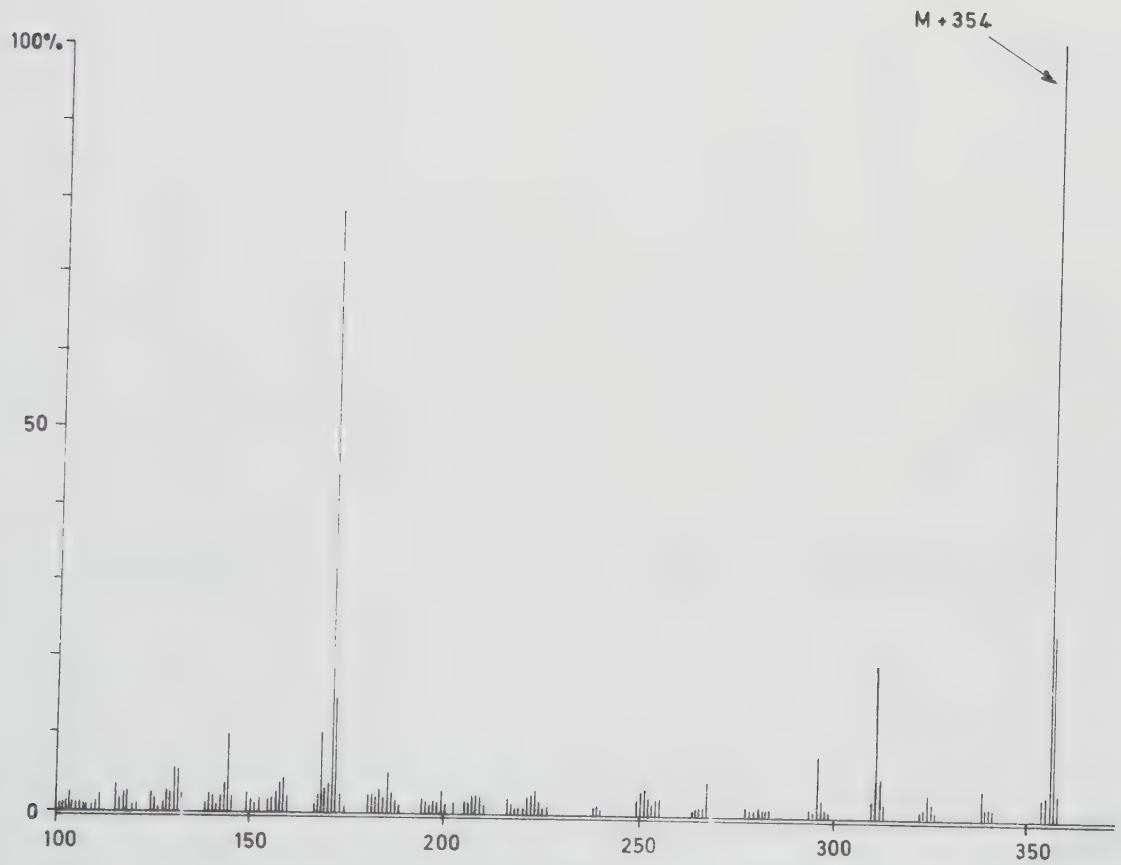


spectre I.R



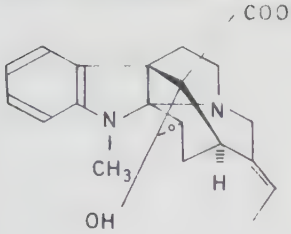
DESFORMOCORYMINE

spectre DE MASSE



CORYMINE IV

$C_{22}\ H_{26}\ O_4\ N_2$

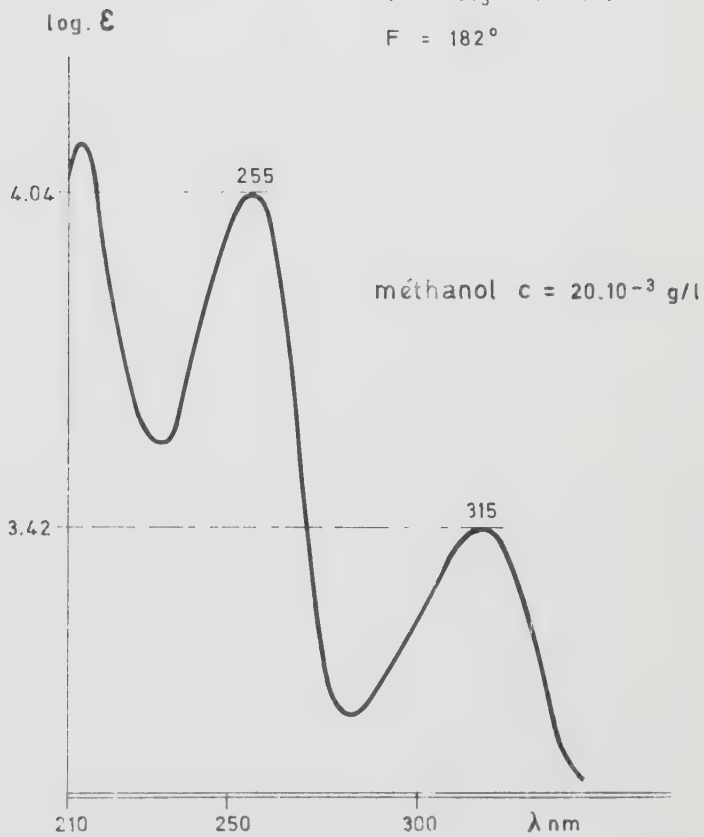


$[\alpha]_D = +25°$

($CHCl_3$ = c = 1)

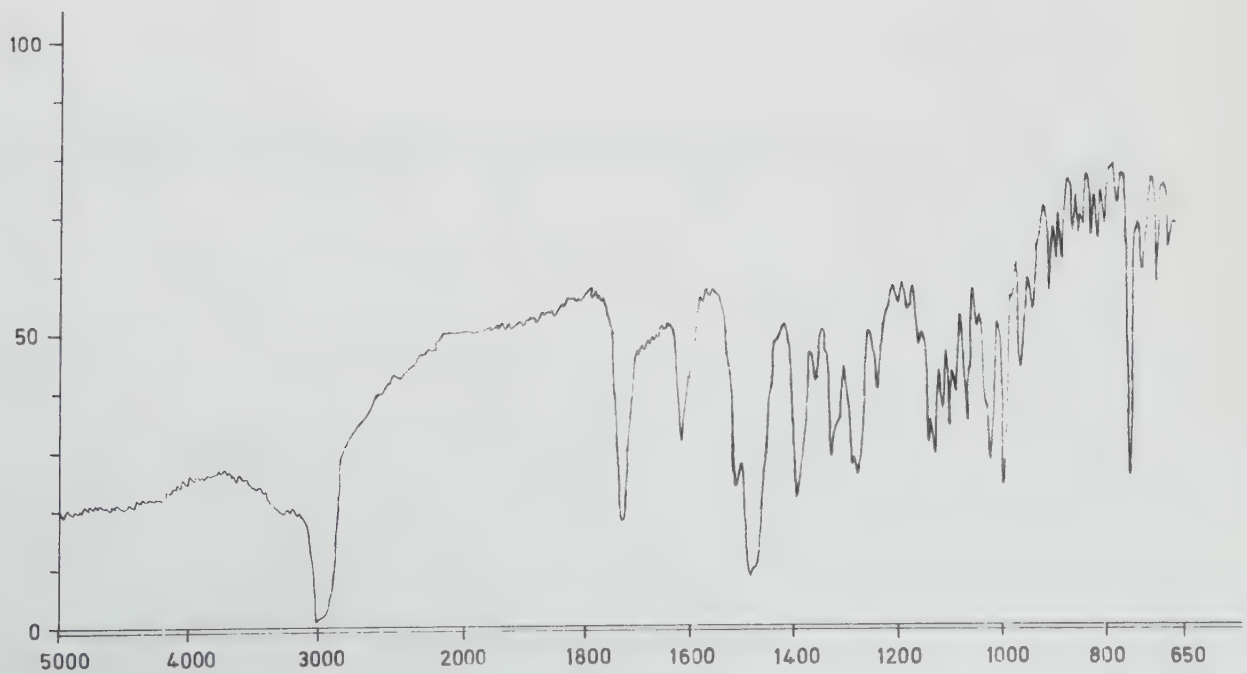
F = 182°

spectre U.V



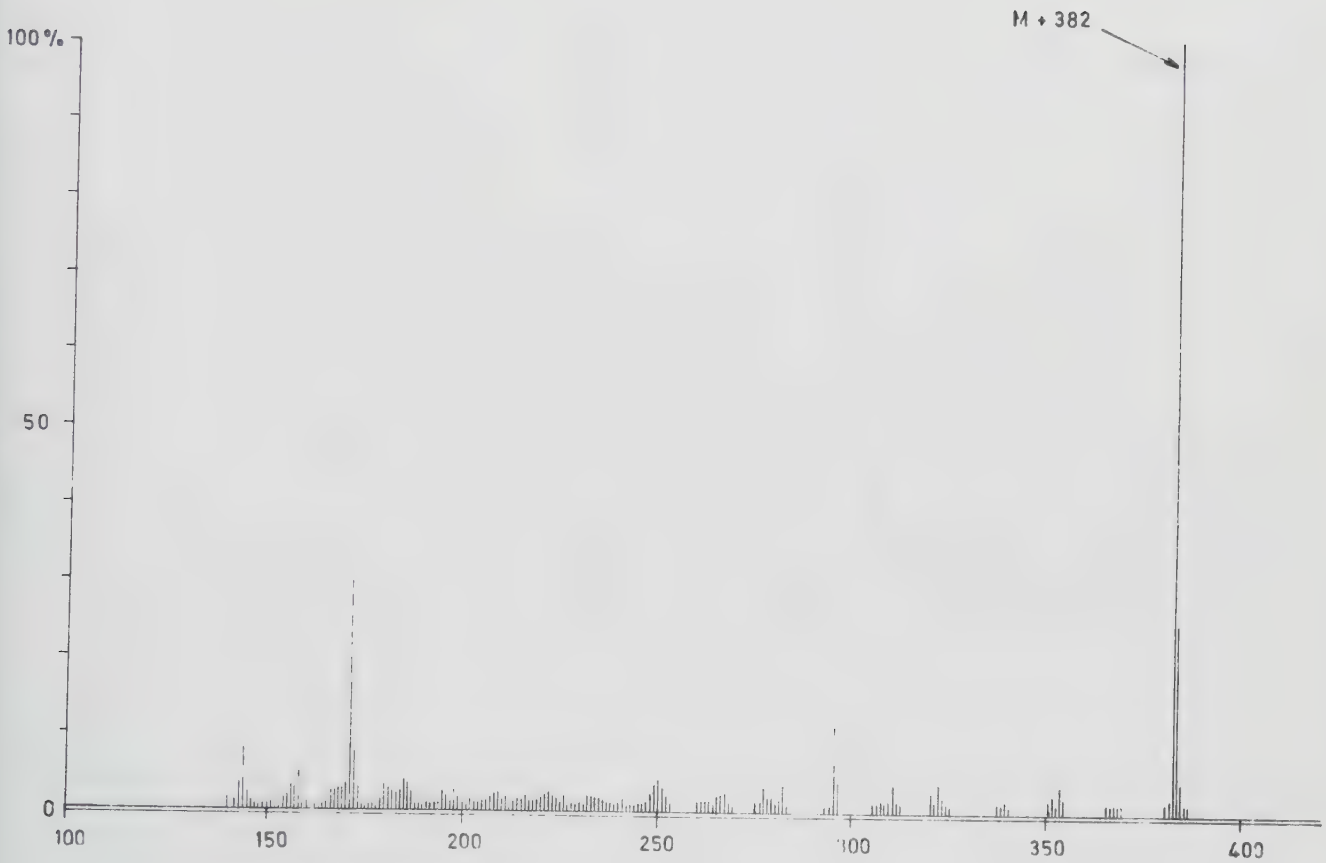
méthanol c = 20.10^{-3} g/l

spectre I.R



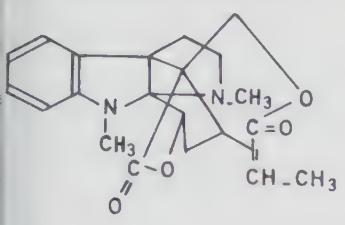
CORYMINE

spectre DE MASSE



ERININE V

$C_{22}\ H_{24}\ O_4\ N_2$

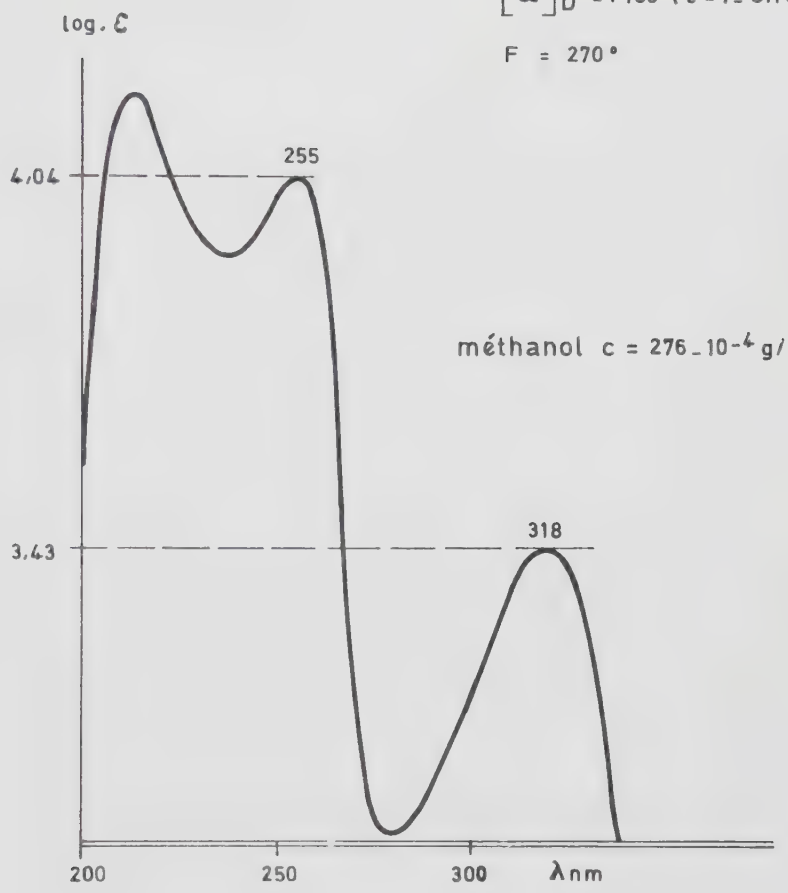


$[\alpha]_D = +186°$ (c = 1 _ $CHCl_3$)

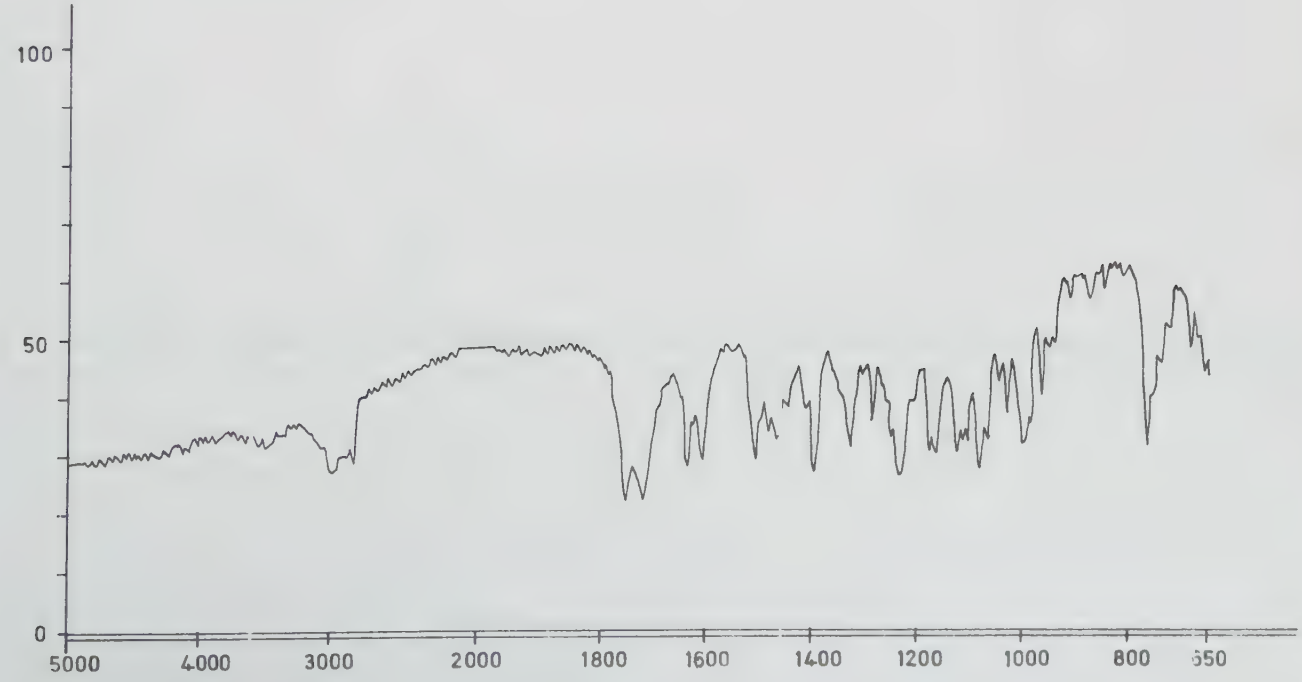
F = 270°

spectre U.V

méthanol c = 276 _ 10^{-4} g/l

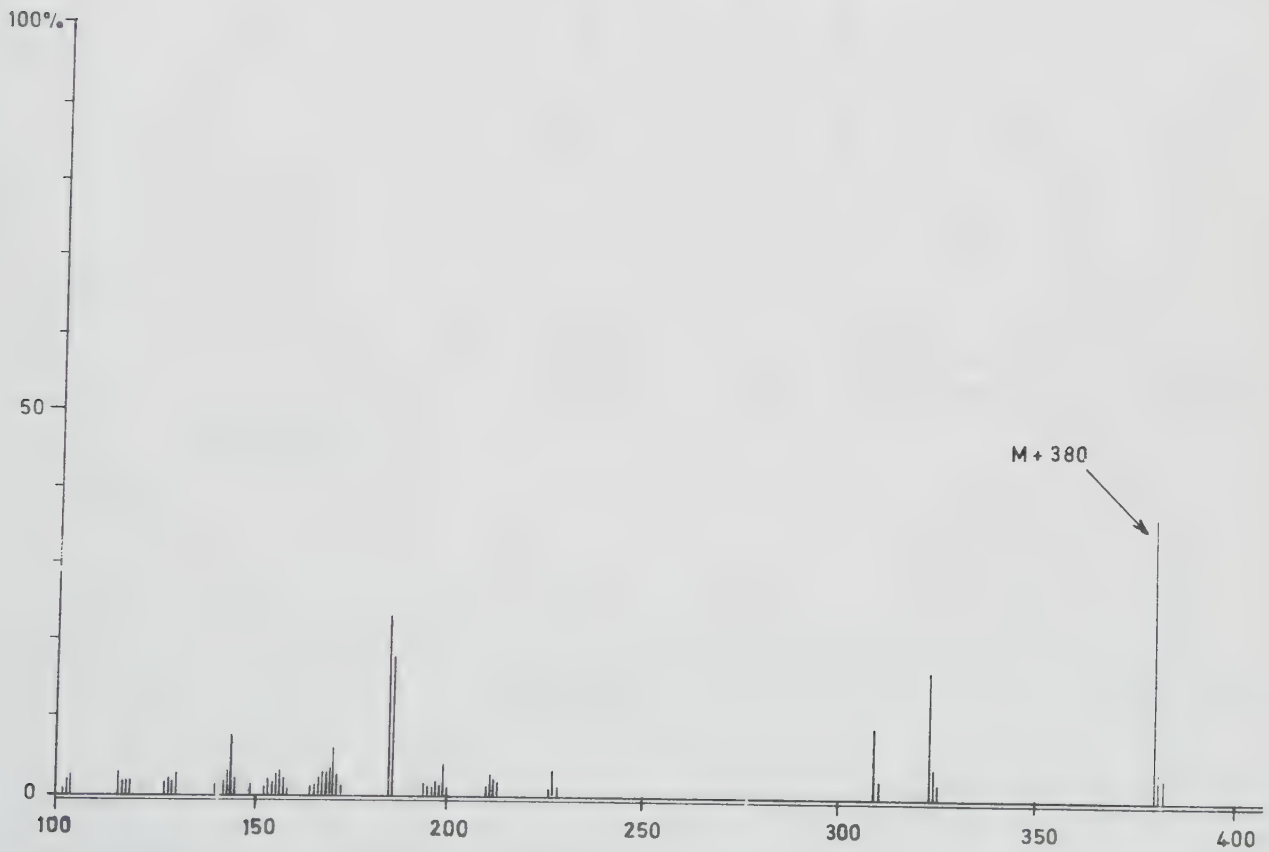


spectre I R



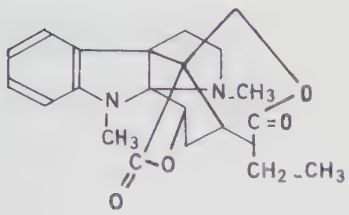
ERININE

spectre DE MASSE



ERINICINE VI

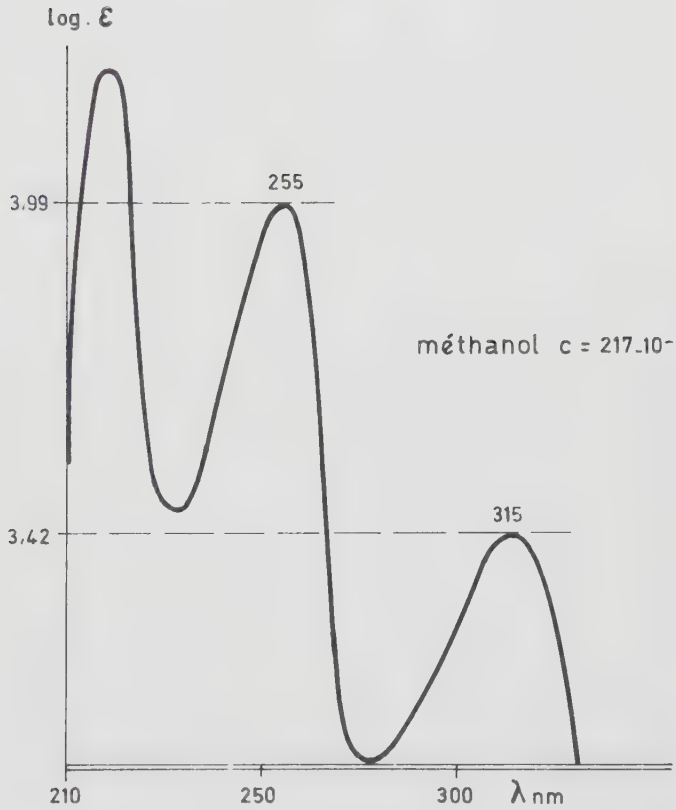
$C_{22}\ H_{26}\ O_4\ N_2$



$[\alpha]_D = -149°$ (c = 1 - $CHCl_3$)

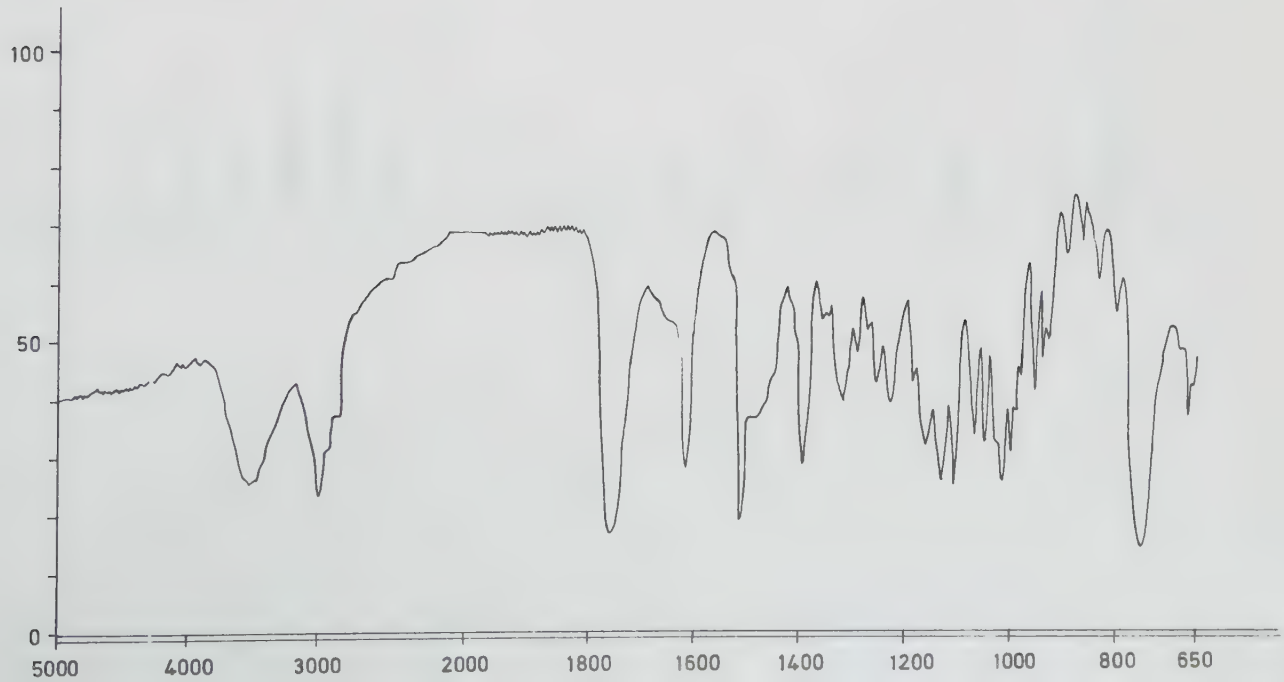
F = 250°

spectre U.V



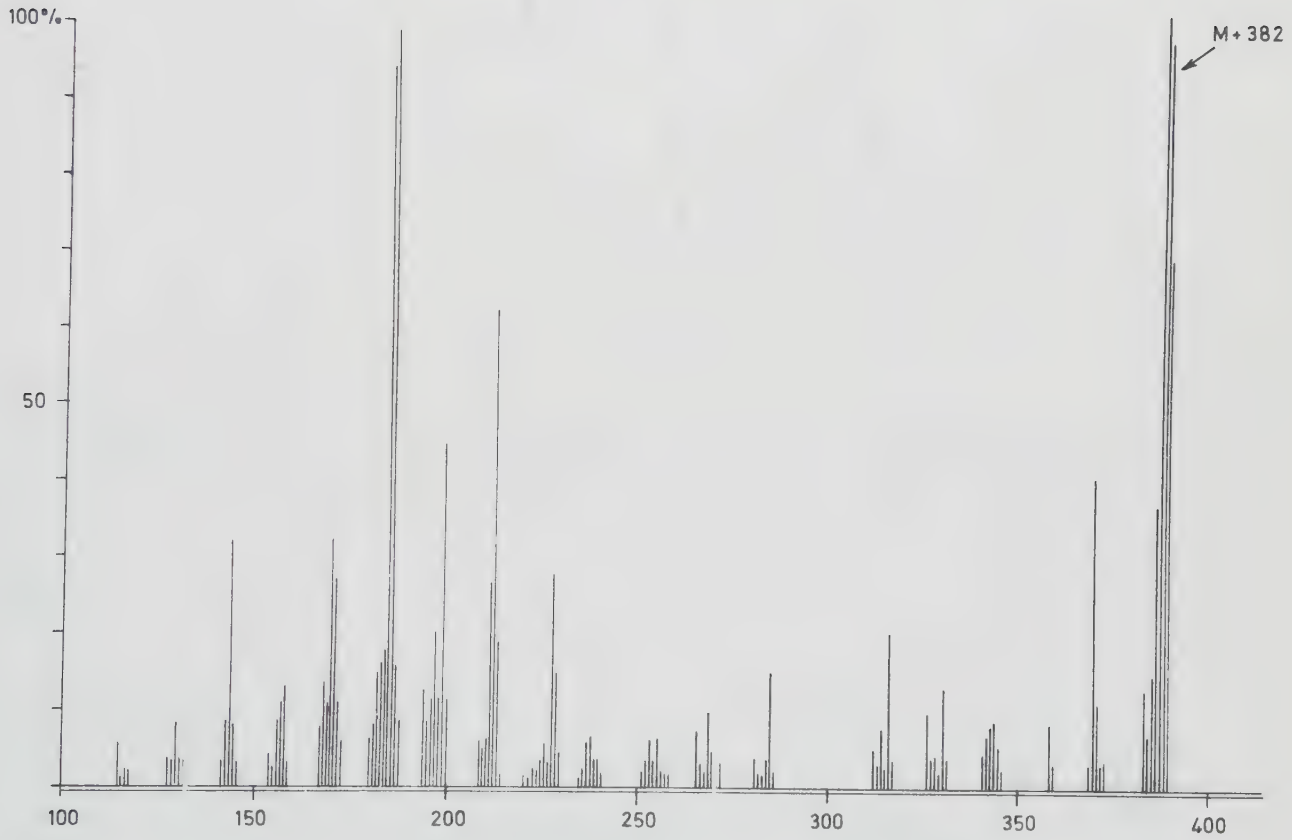
méthanol c = 217.10^{-4} g/l

spectre I.R



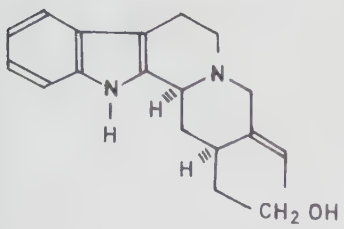
ERINICINE

spectre DE MASSE



GEISSOSCHIZOL VII

$C_{19}\ H_{24}\ O\ N_2$

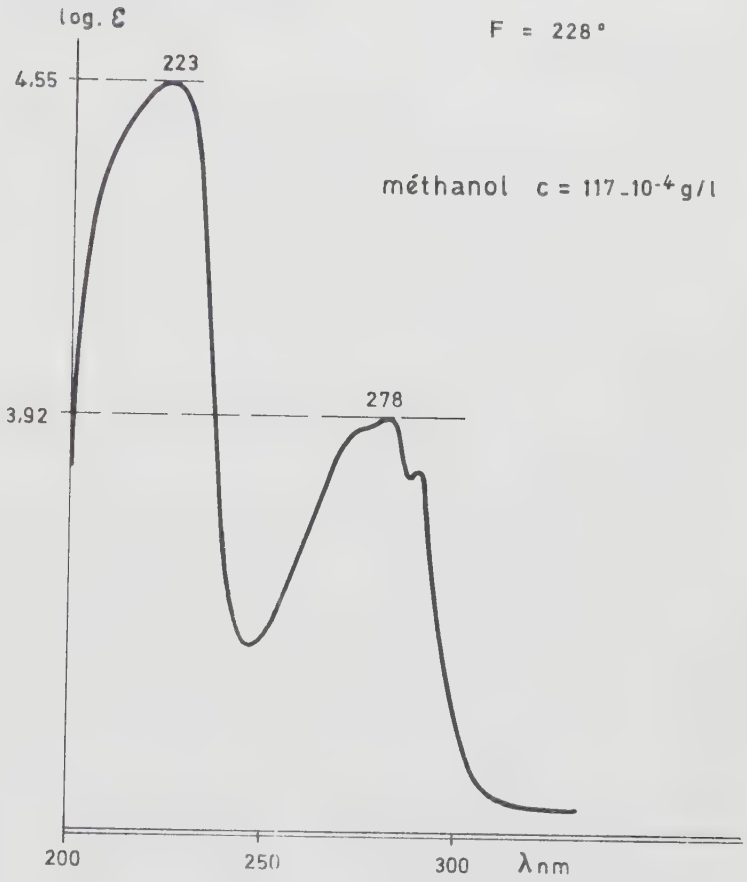


$[\alpha]_D$ = - 61° (c = 0,33 . pyridine)

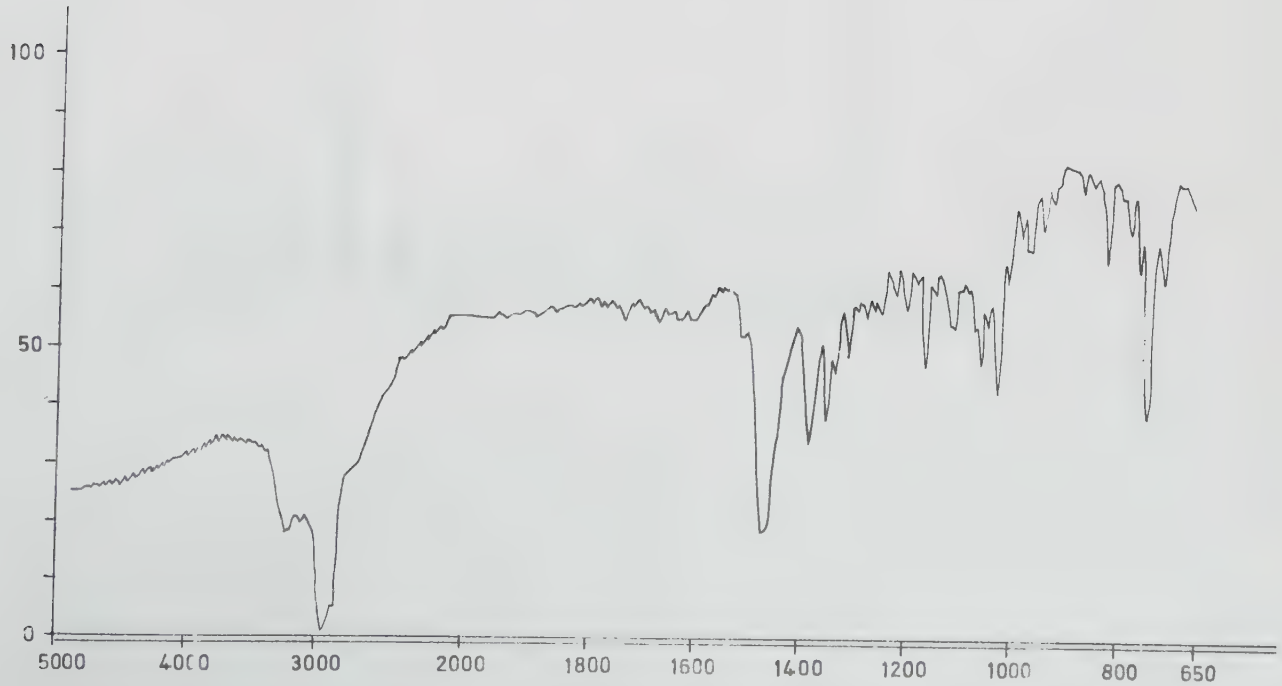
F = 228°

méthanol c = 117 . 10^{-4} g/l

spectre U.V

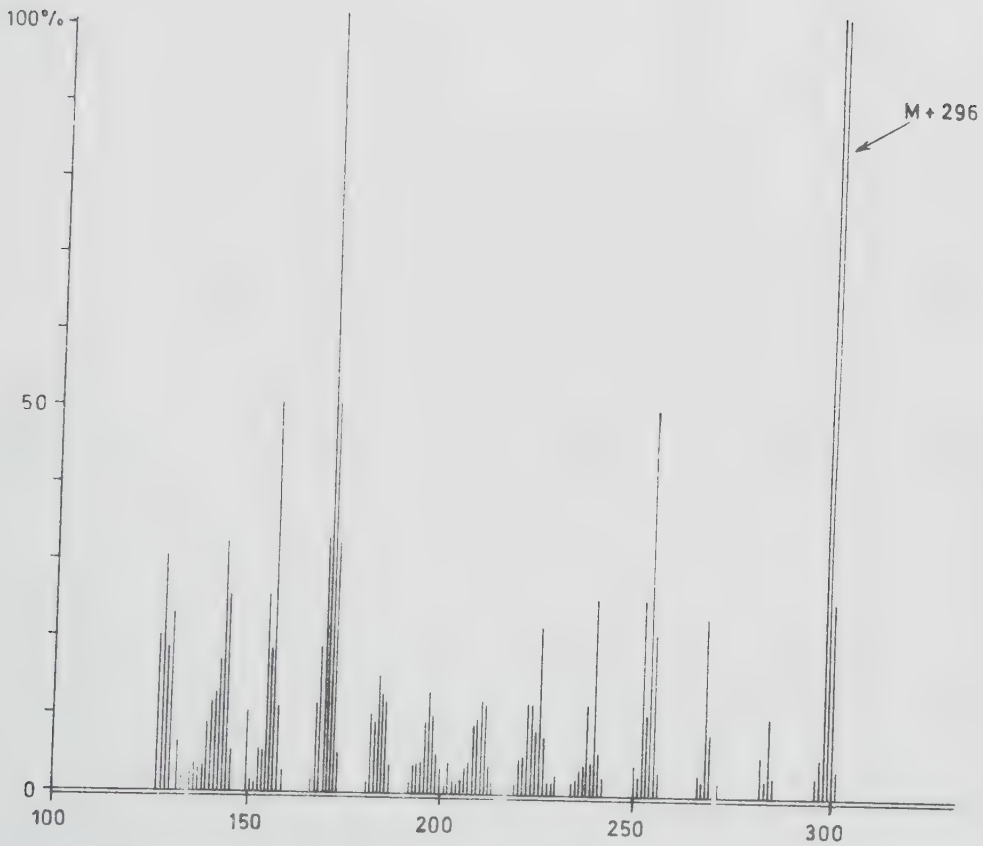


spectre I.R



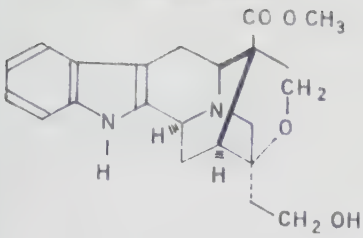
GEISSOSCHIZOL

spectre DE MASSE



EBURNAPHYLLINE VIII

C_{21} $H_{..}$ $O_{..}$ $N_{..}$

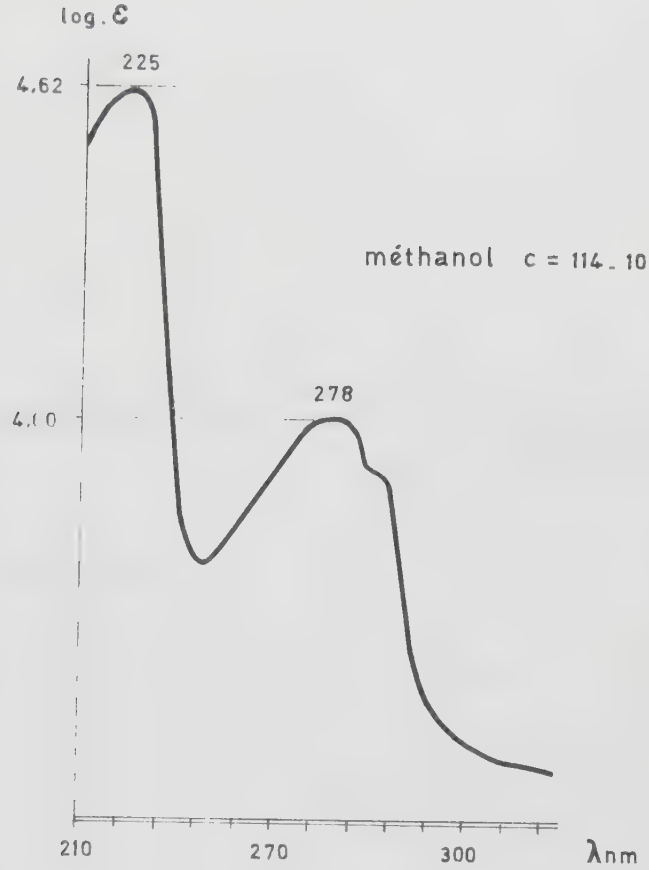


$[\alpha]_D$ = + 15°4

(pyridine c = 0.91)

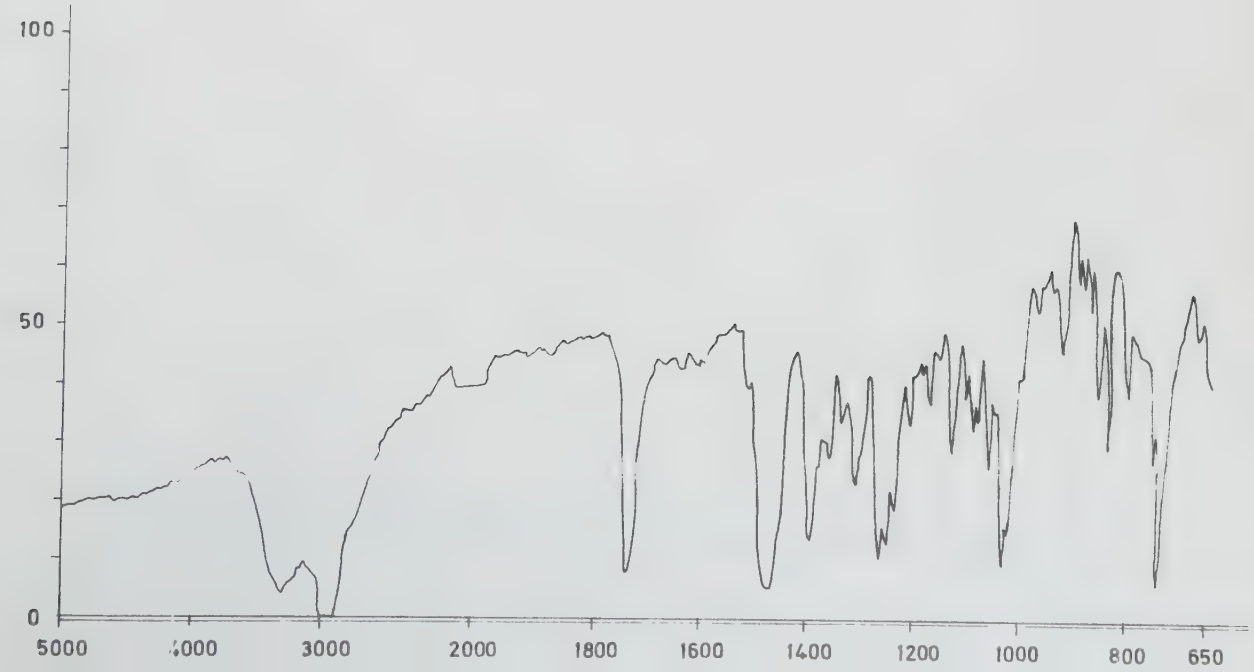
F = 237° _ 239°

spectre U.V



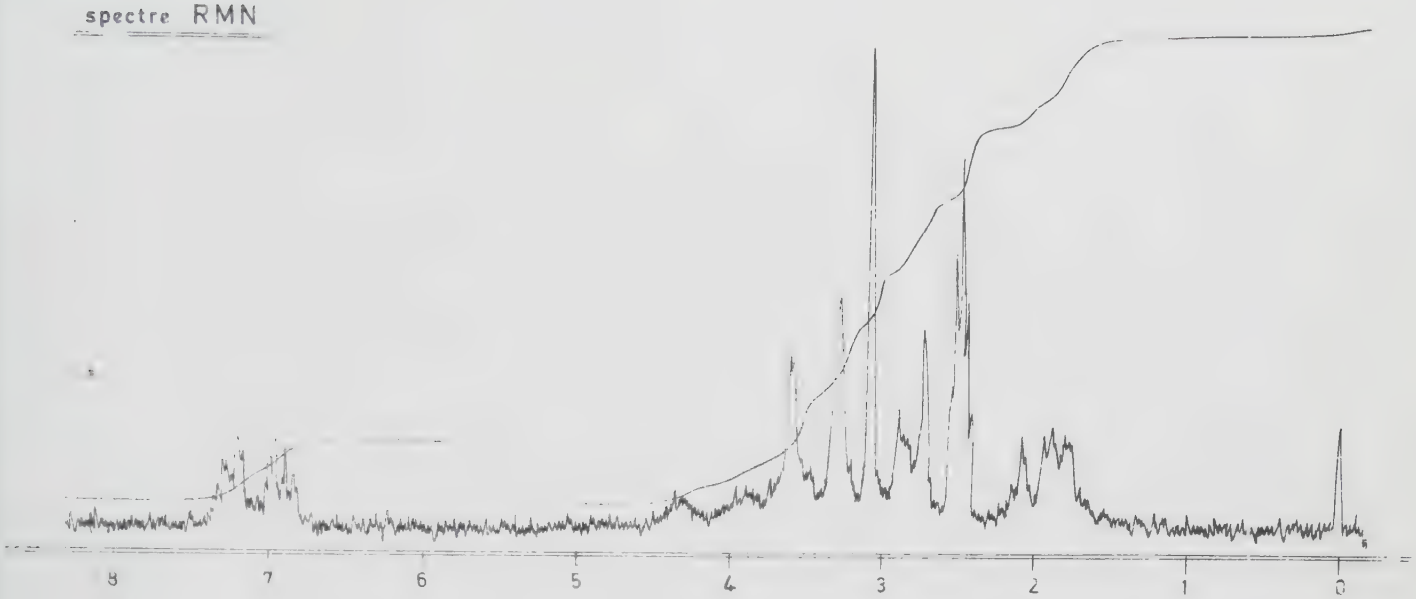
méthanol c = 114 _ 10^{-4} g/l

spectre I.R



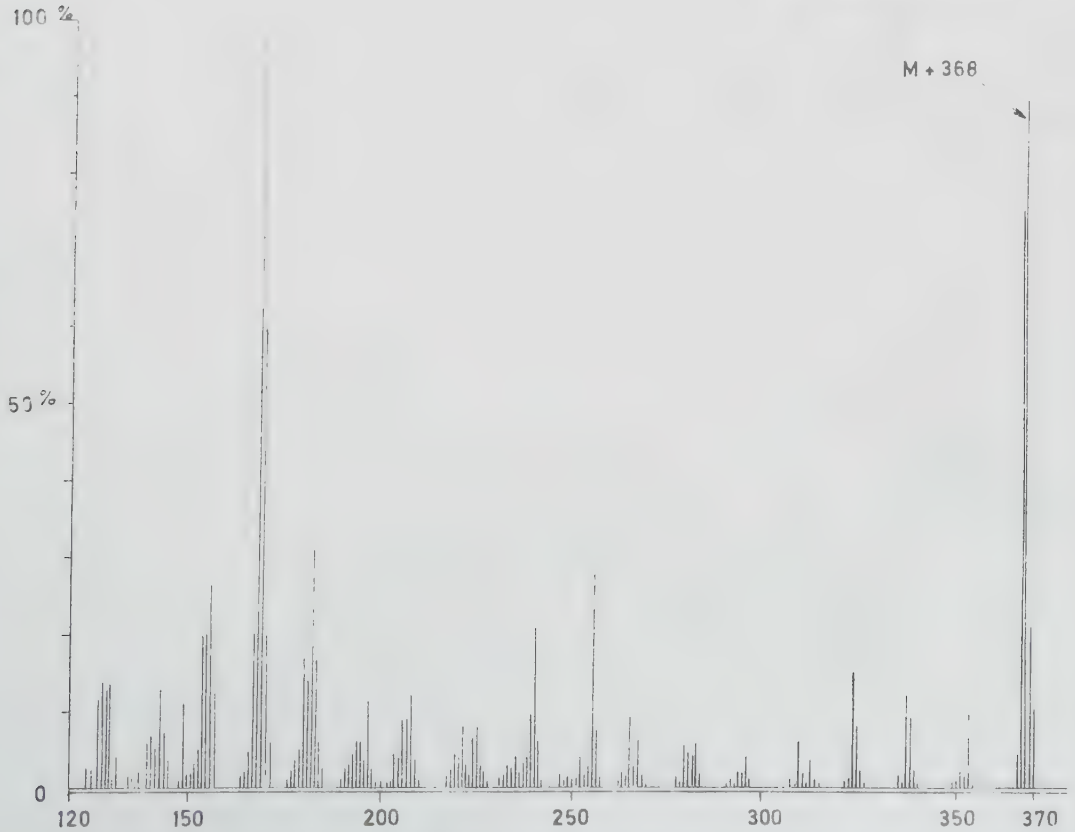
EBURNAPHYLLINE

spectre RMN



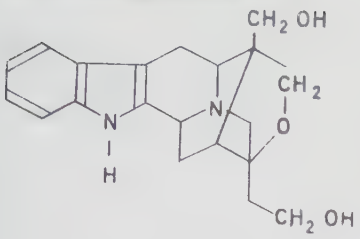
PPM (δ) (DMSO deut)

spectre DE MASSE



EBURNAPHYLLINOL IX

$C_{20}\ H_{24}\ O_3\ N_2$

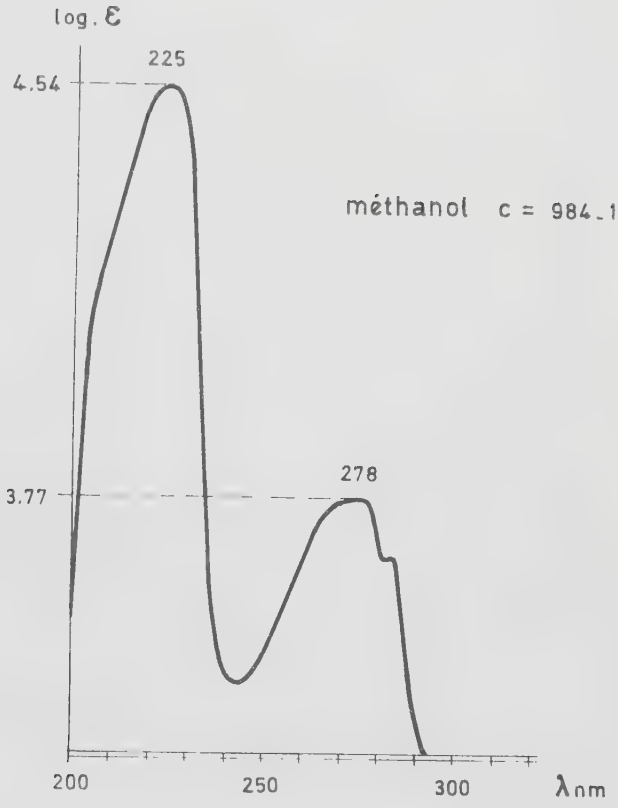


$[\alpha]_D = +41°$

(Méthanol c = 0,6)

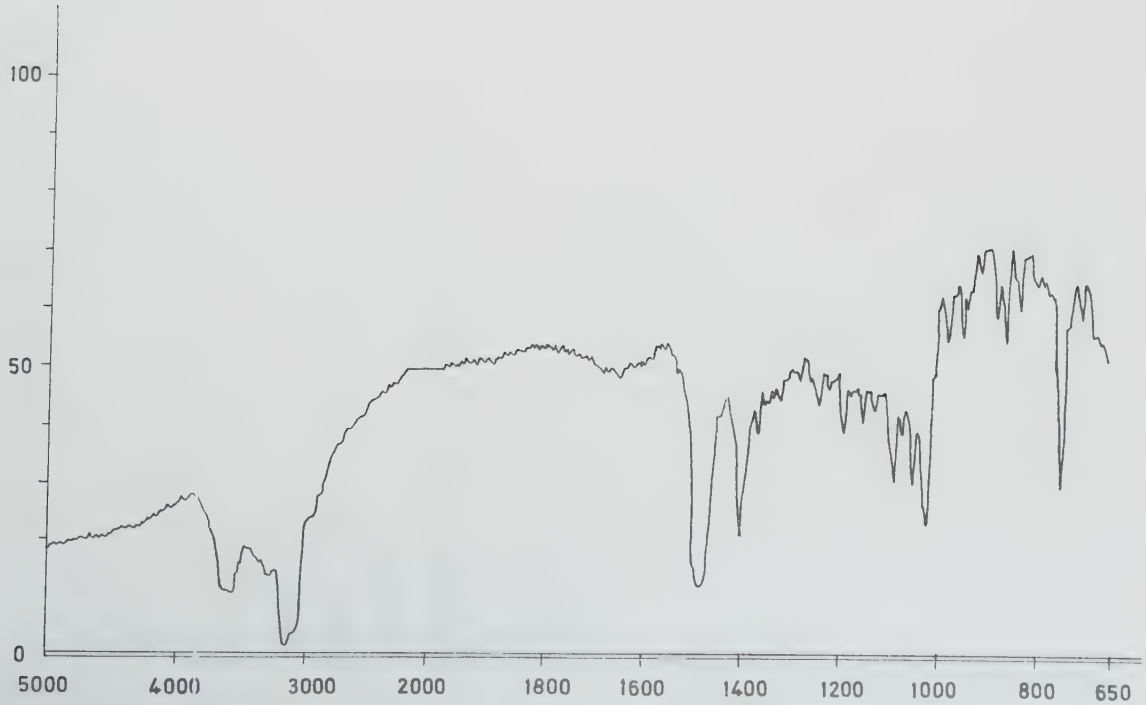
F = 315 _ 318°

spectre U.V



méthanol c = 984_10^{-5} g/l

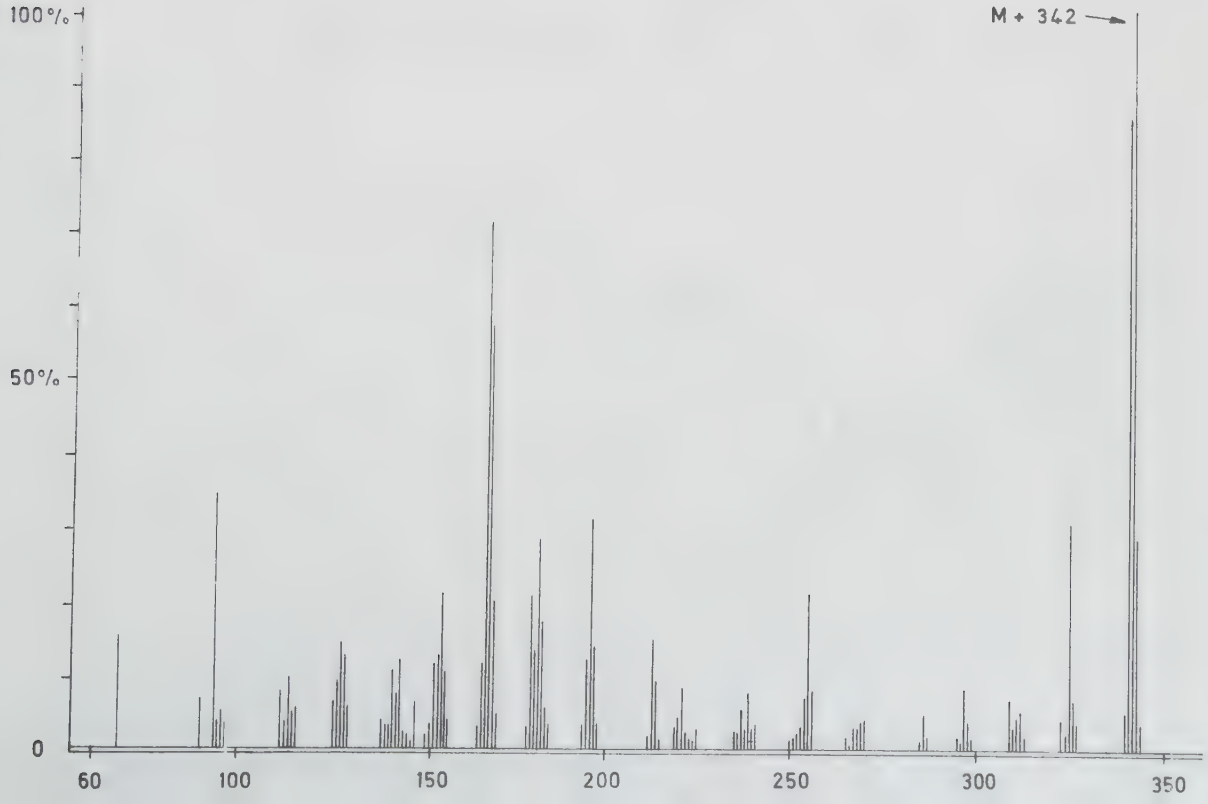
spectre I.R



EBURNAPHYLLINOL

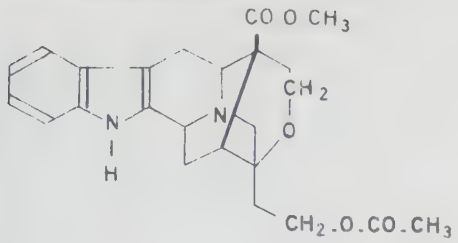
spectre DE MASSE

D_2 - EBURNAPHYLLINOL



MONO . O . ACETYL . EBURNAPHYLLINE X

$C_{23}\ H_{26}\ O_5\ N_2$

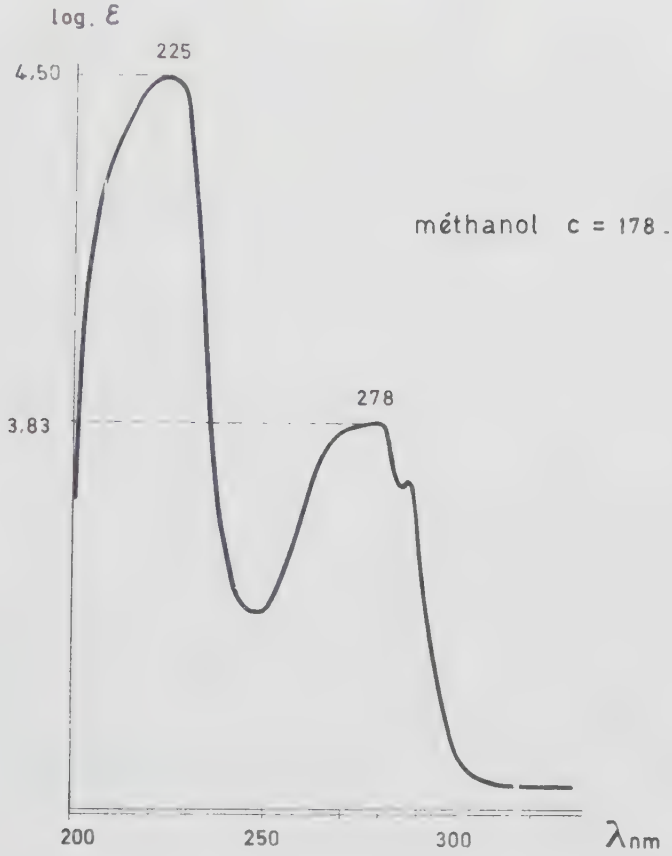


$[\alpha]_D = +43°$

($CH Cl_3$ - c = 1)

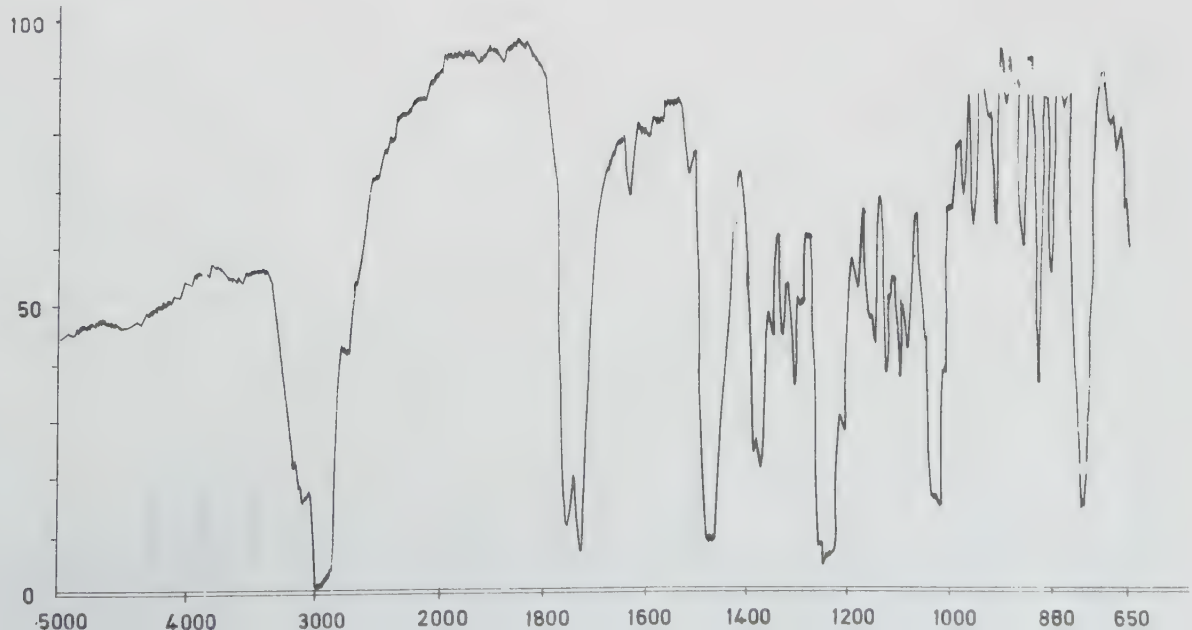
F = 215°

spectre U.V



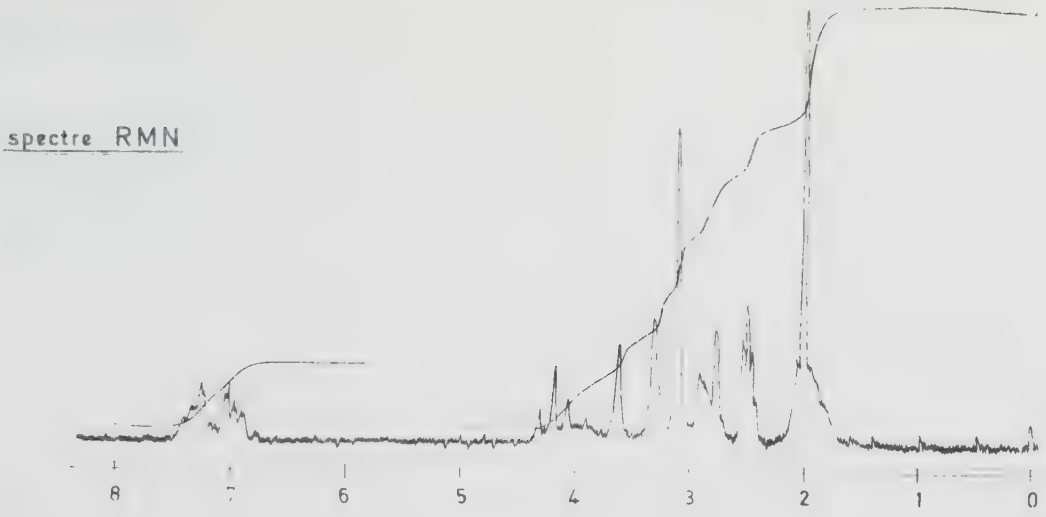
méthanol c = 178 . 10^{-4} g/l

spectre I.R

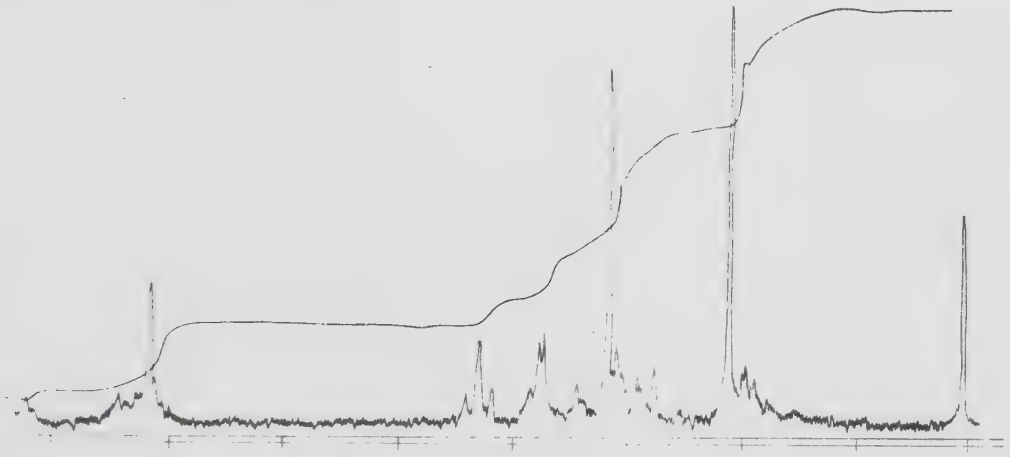


MONO O ACETYL EBURNAPHYLLINE

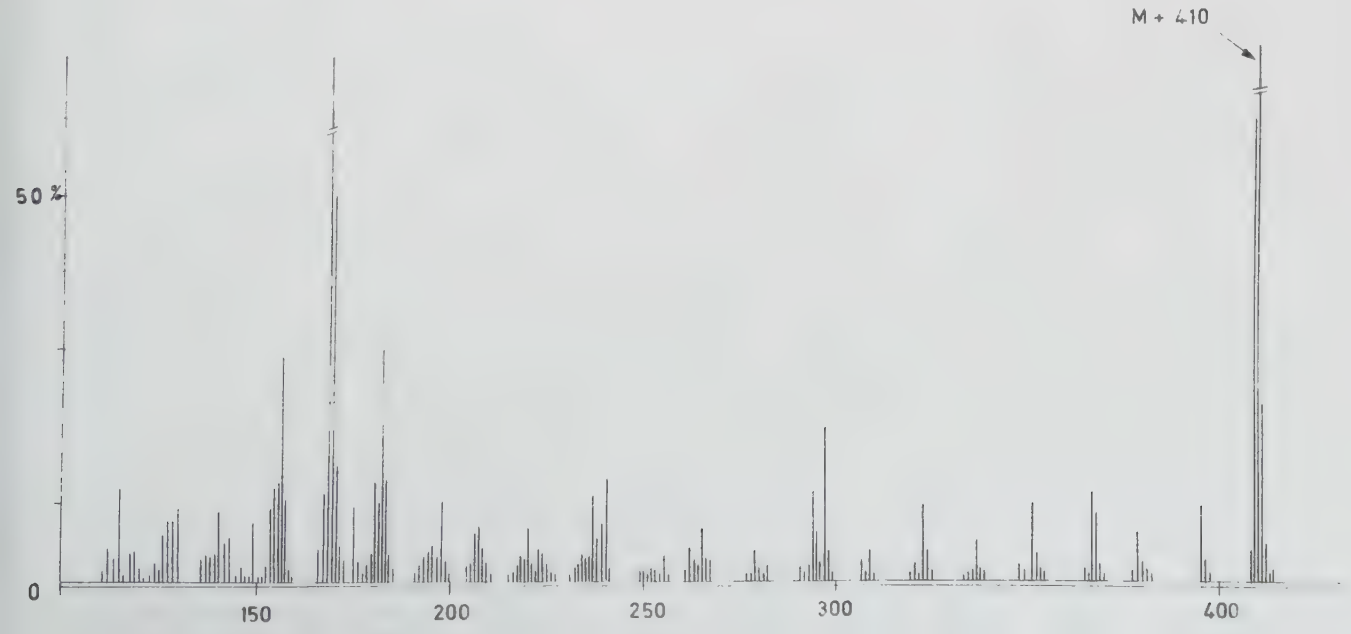
spectre RMN



PPM (δ) (DMSO deut)

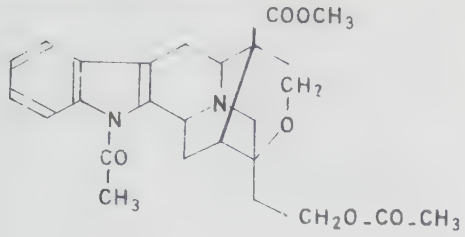


spectre DE MASSE

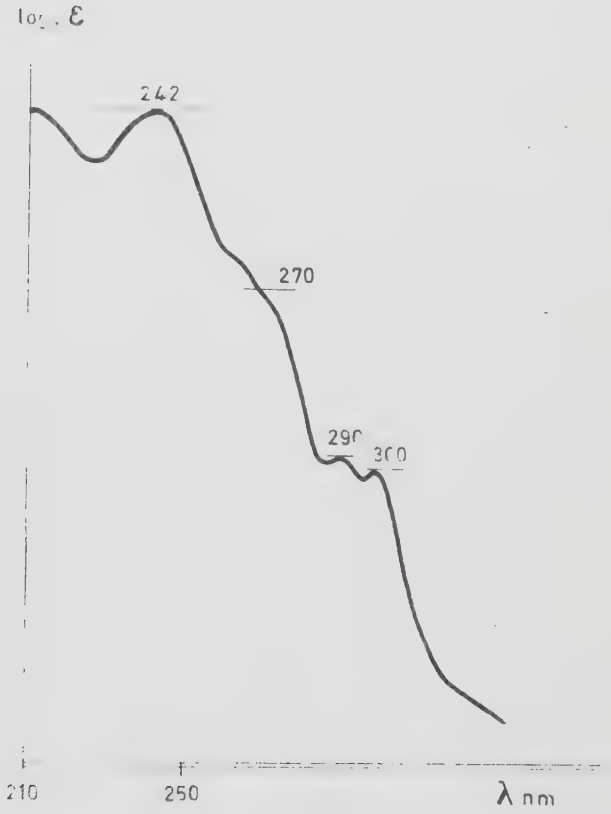


O.N. DI ACETYL EBURNAPHYLLINE XI

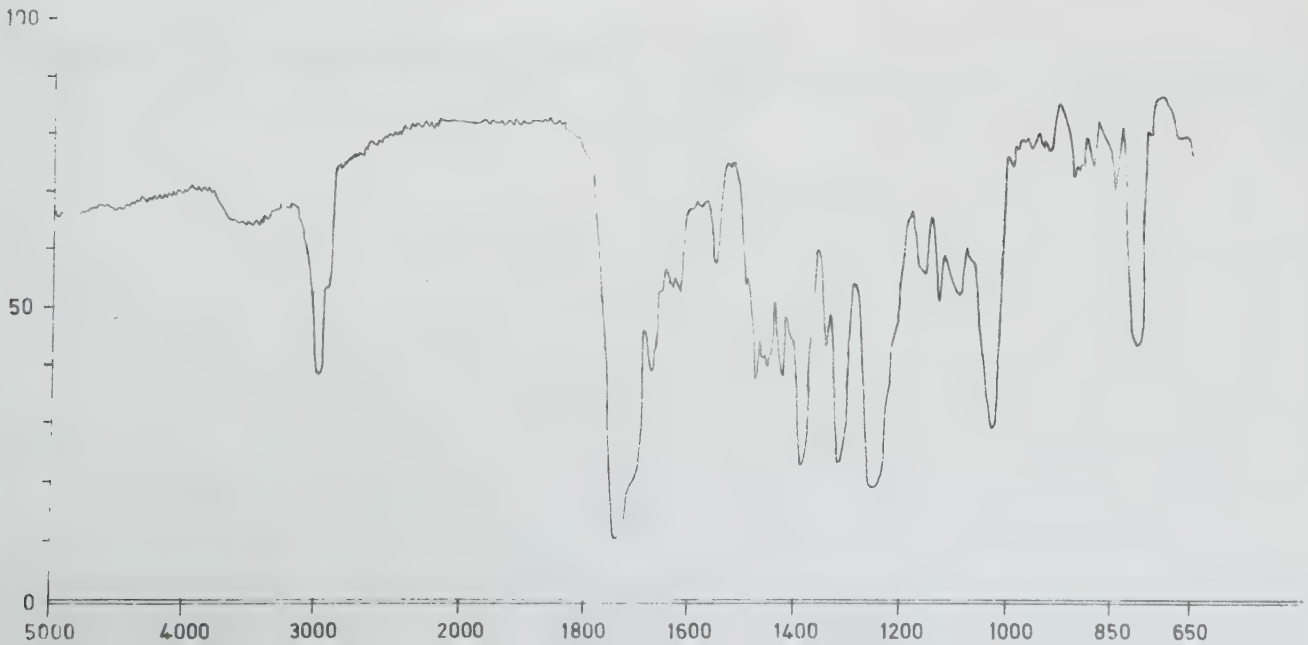
$C_{25}\ H_{28}\ O_6\ N_2$



spectre U.V

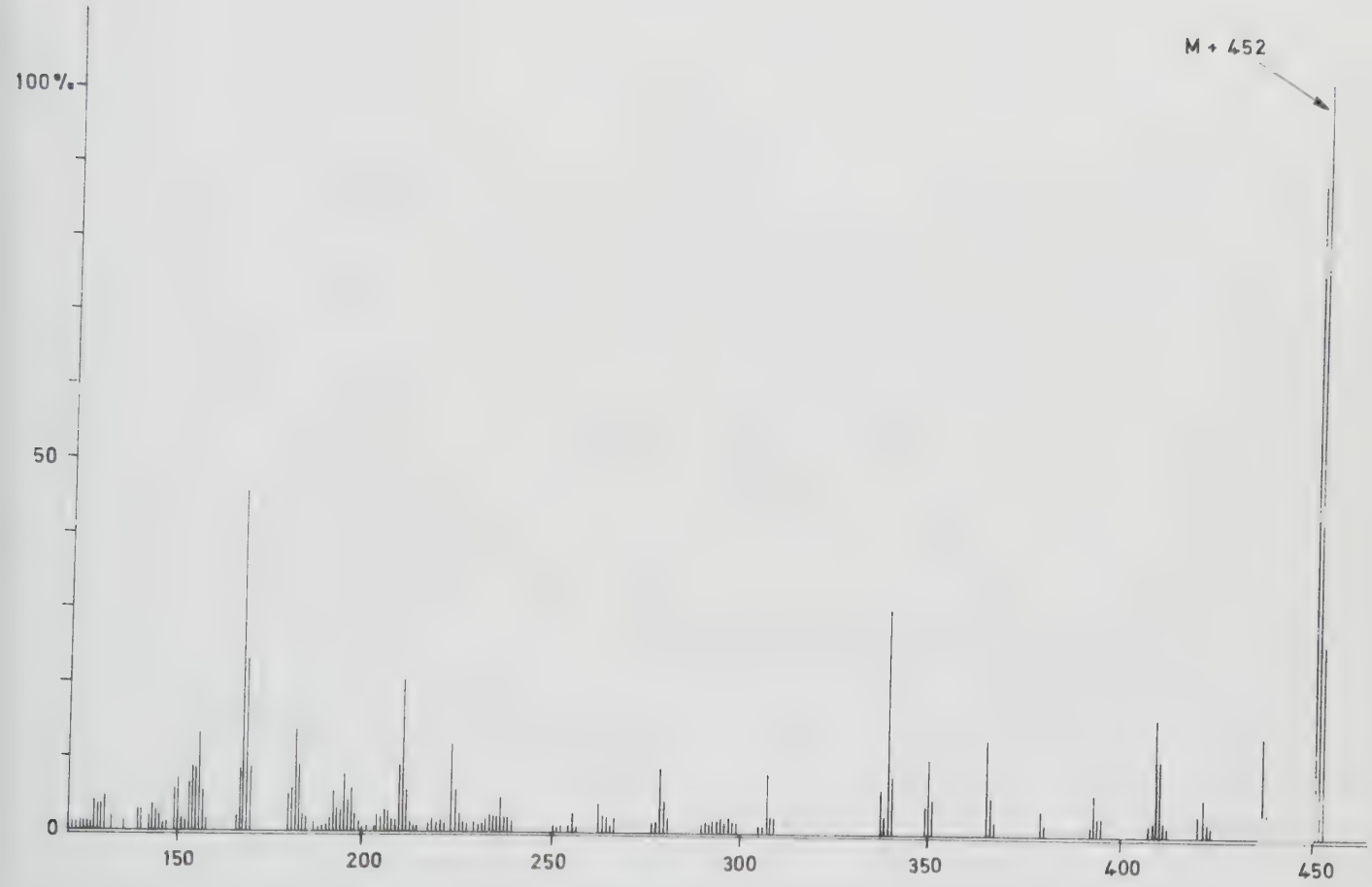


spectre I.R.



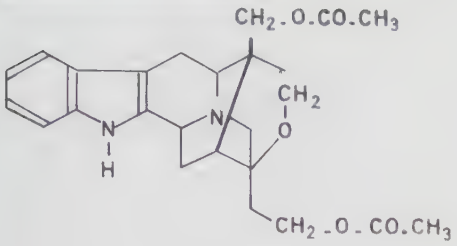
O.N. DI ACETYL EBURNAPHYLLINE

spectre DE MASSE



DI_O_ACETYL EBURNAPHYLLINOL XII

$C_{24}\ H_{28}\ O_5\ N_2$

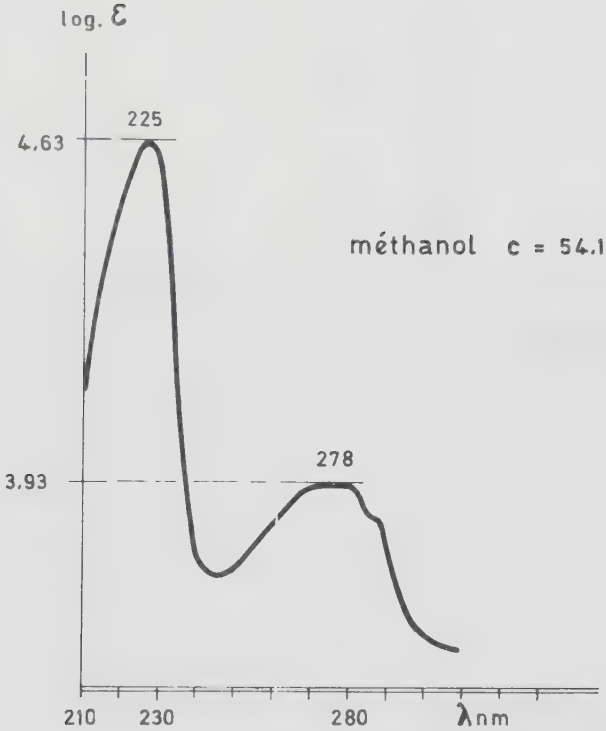


$[\alpha]_D = +34°$

(méthanol c = 0.3)

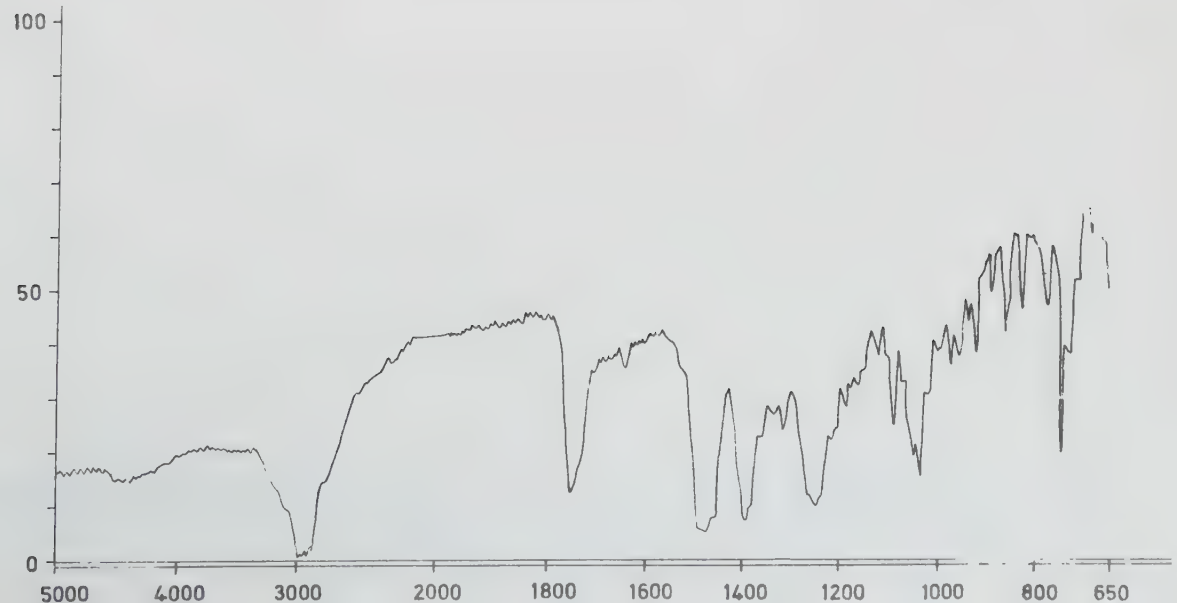
F = 225°

spectre U.V



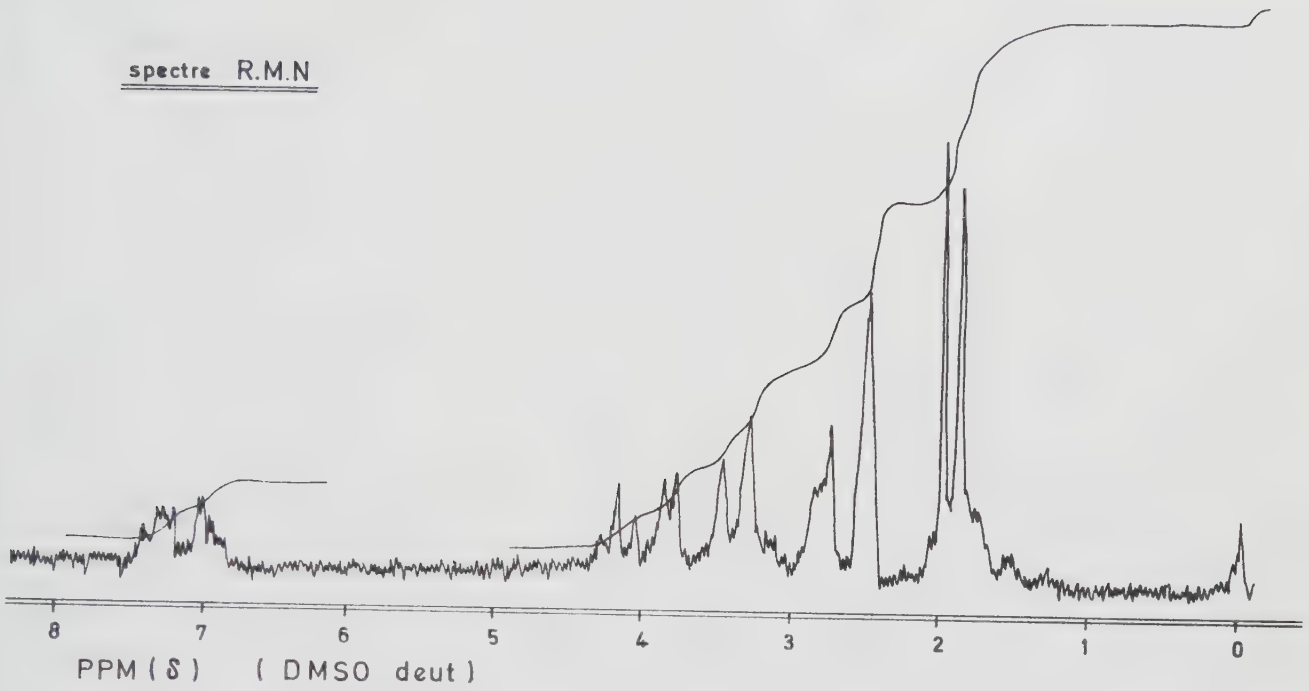
méthanol c = 54.10^{-4} g/l

spectre I.R



DI-O-ACETYL EBURNAPHYLLINOL

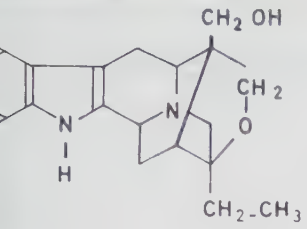
spectre R.M.N



spectre DE MASSE

DESOXY - E BURNAPHYLLINOL XV

$_{20}H_{24}O_2N_2$

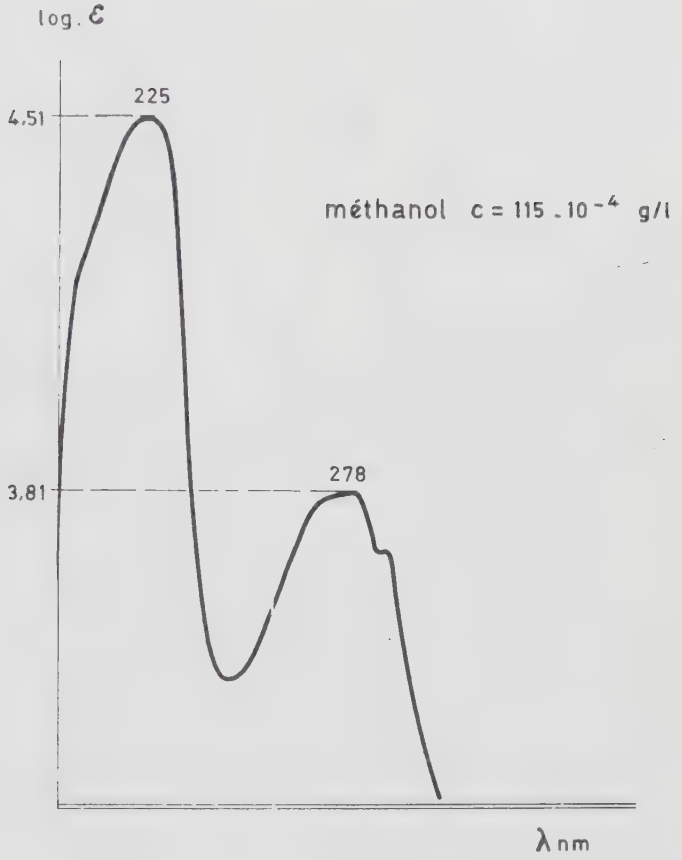


$[\alpha]_D$ = +38°9

(méthanol c = 0,95)

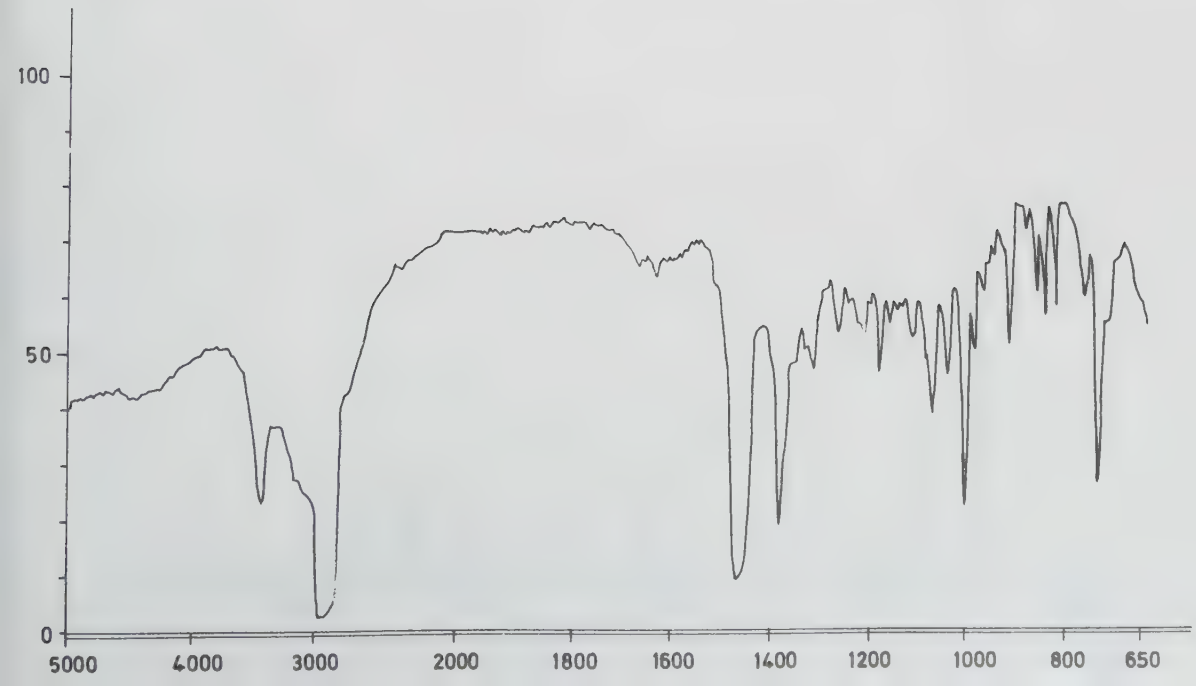
F = 306° - 309°

spectre U.V



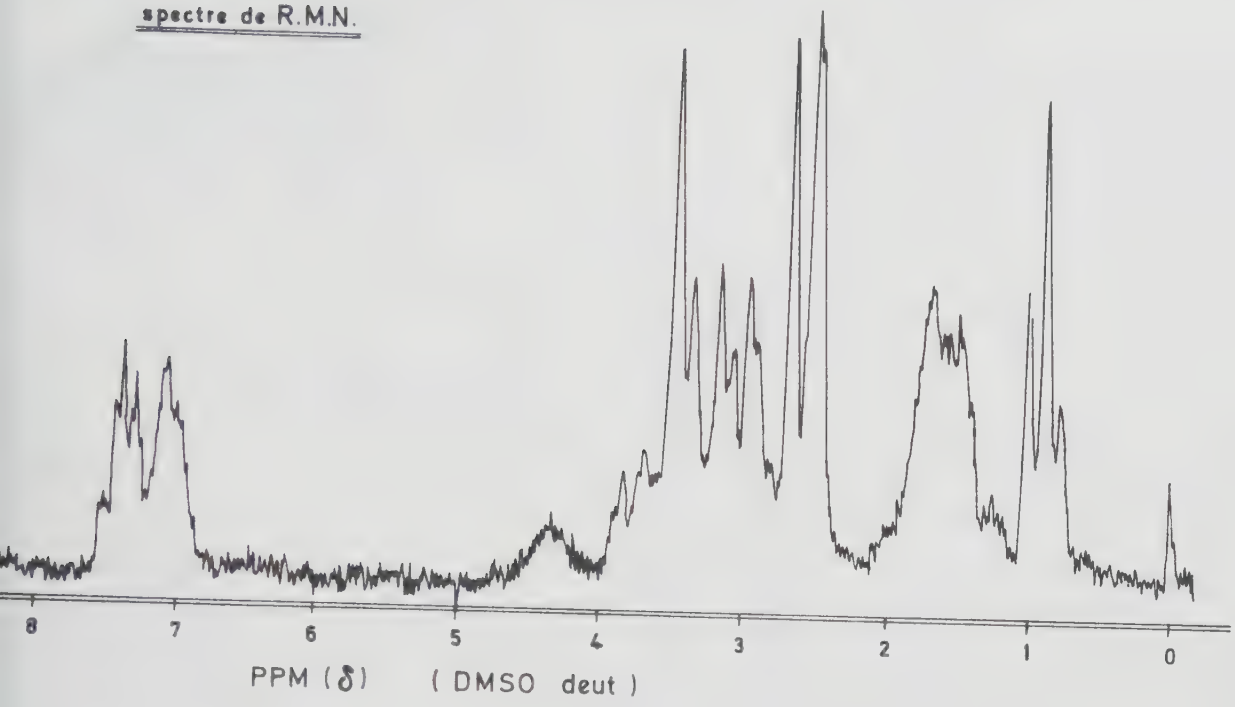
méthanol c = 115 . 10^{-4} g/l

spectre I.R

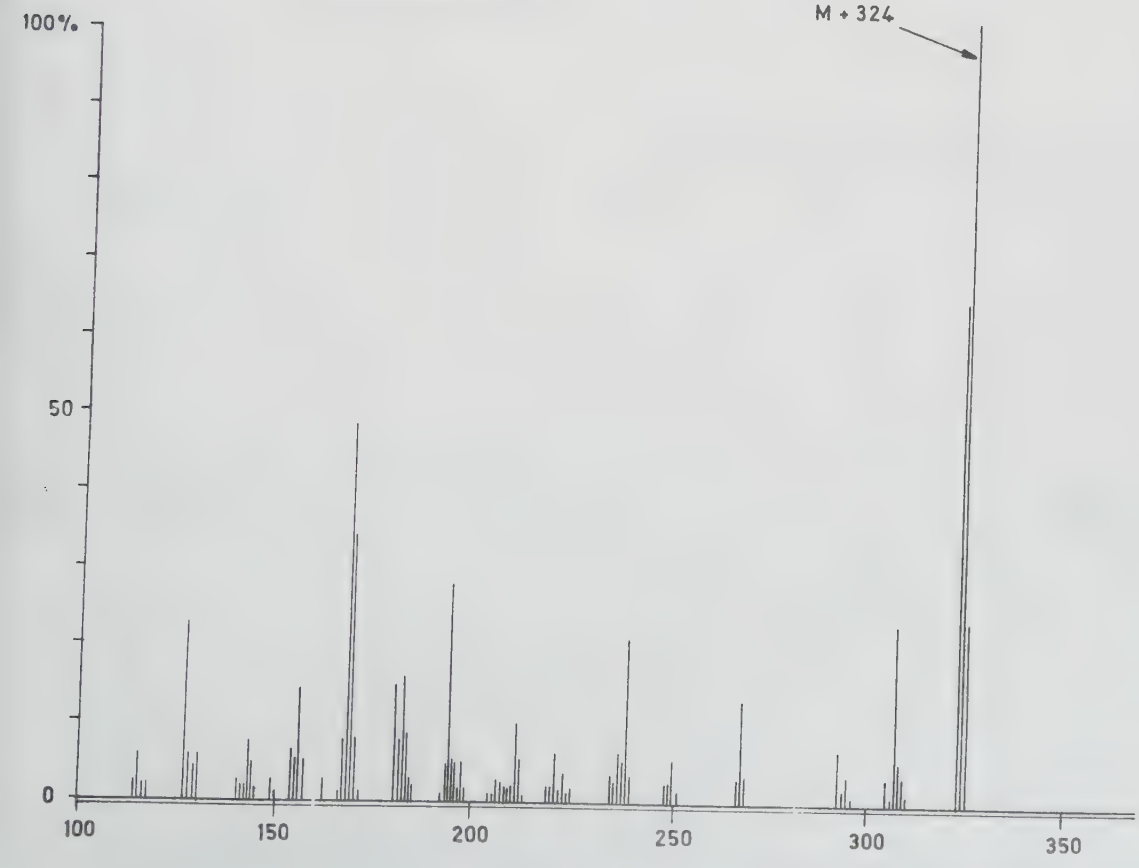


DESOXY - EBURNAPHYLLINOL

spectre de R.M.N.

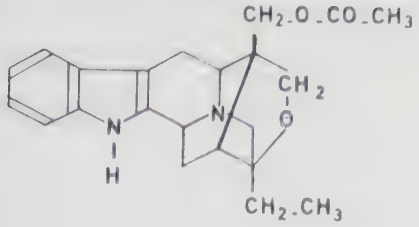


spectre DE MASSE



O-ACETYL DESOXY EBURNAPHYLLINOL XVI

$C_{22}\ H_{26}\ O_3\ N_2$

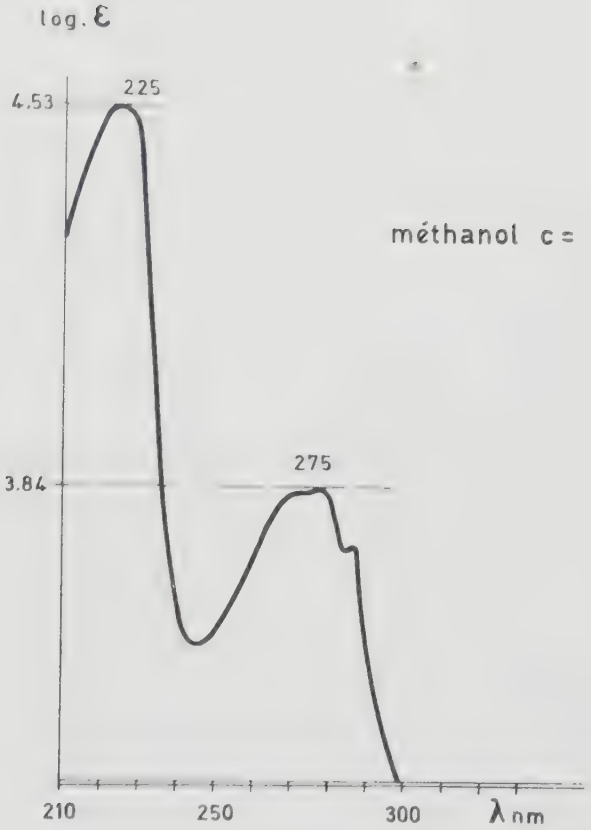


$[\alpha]_D = +32°4$

($CHCl_3$ - c = 0,9)

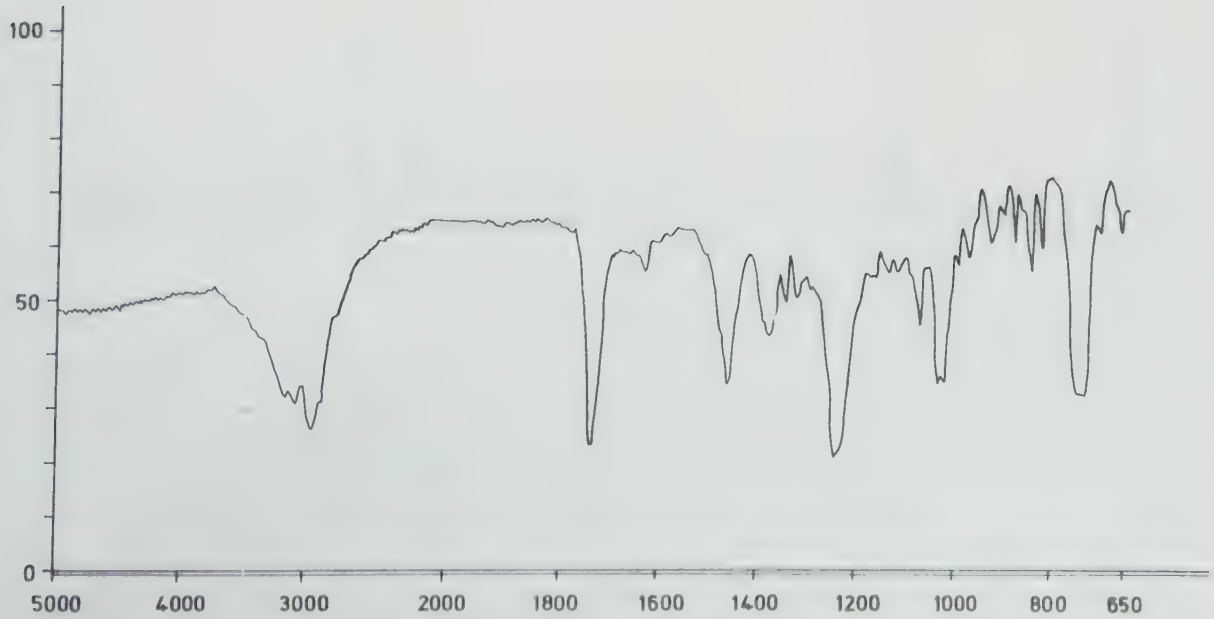
F = 225° - 230°

spectre U.V



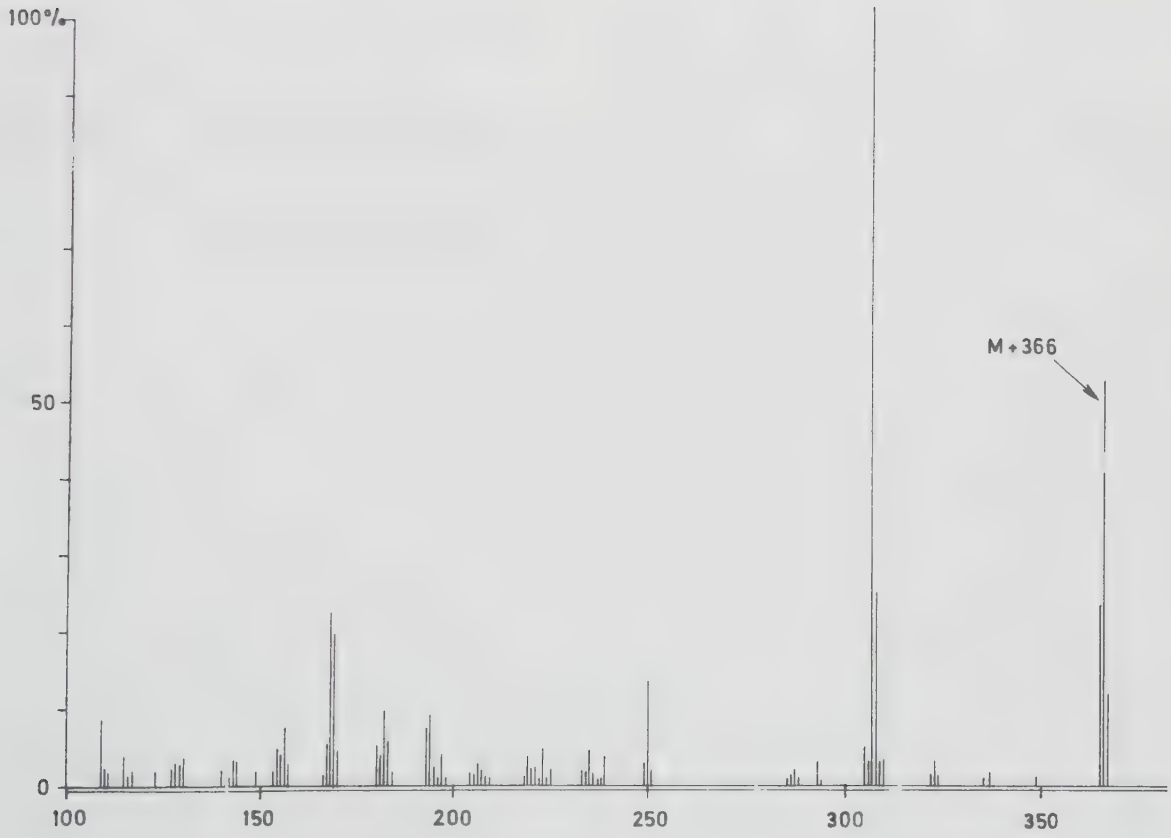
méthanol c = $11.48 \cdot 10^{-3}$ g/l

spectre I.R



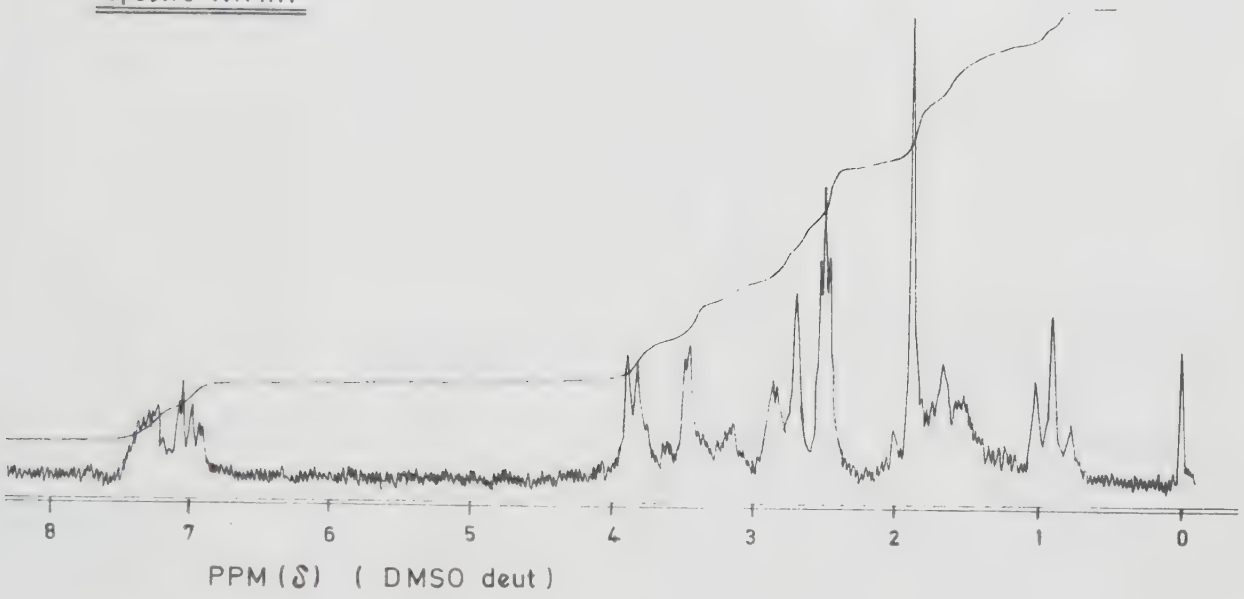
O-ACETYL DESOXY EBURNAPHYLLINOL

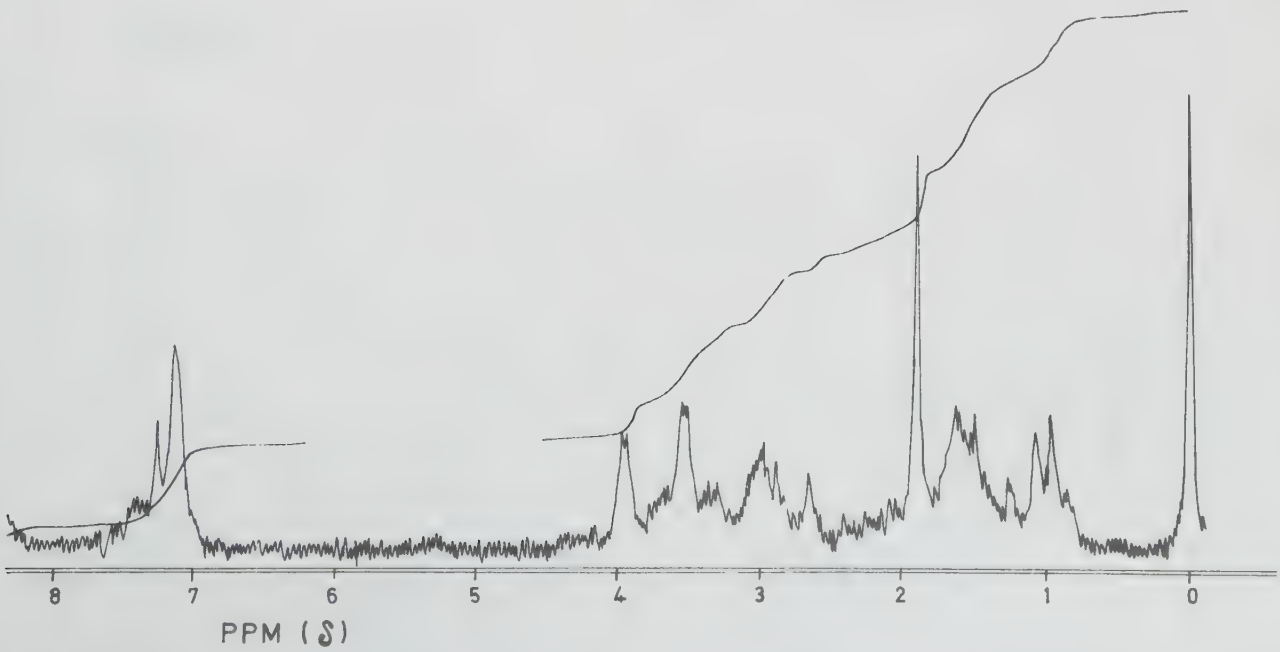
spectre DE MASSE



O-ACETYL DESOXY EBURNAPHYLLINOL

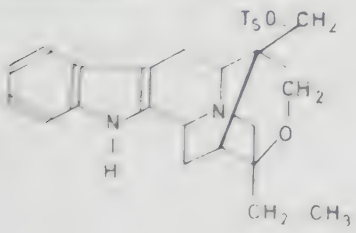
spectre R.M.N





ESTER TOSYLIQUE DU DESOXY 1 BURNAPHYLLINOL XXI

$C_{27}\ H_{30}\ O_4\ N_2\ S$



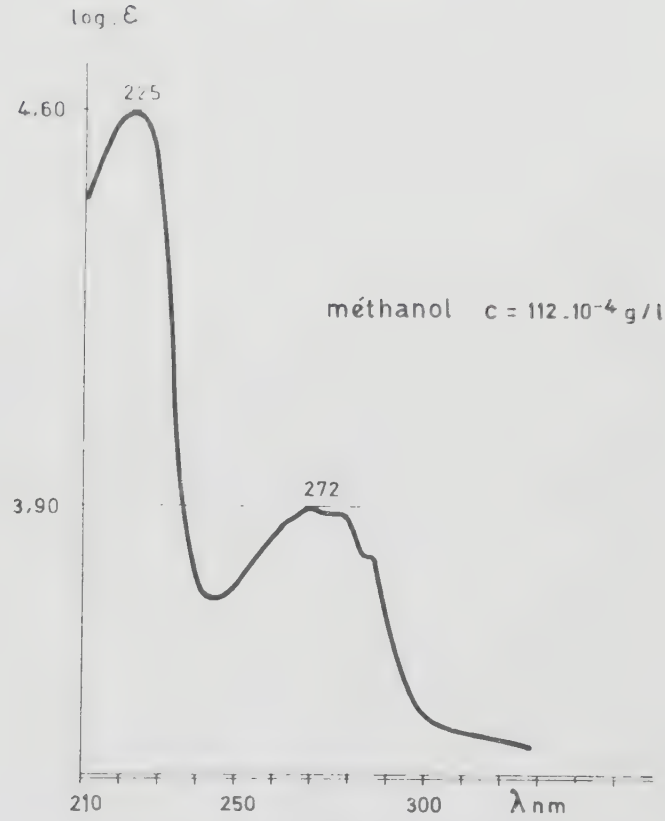
$[\alpha]_D = +35°$

(méthanol - c = 1)

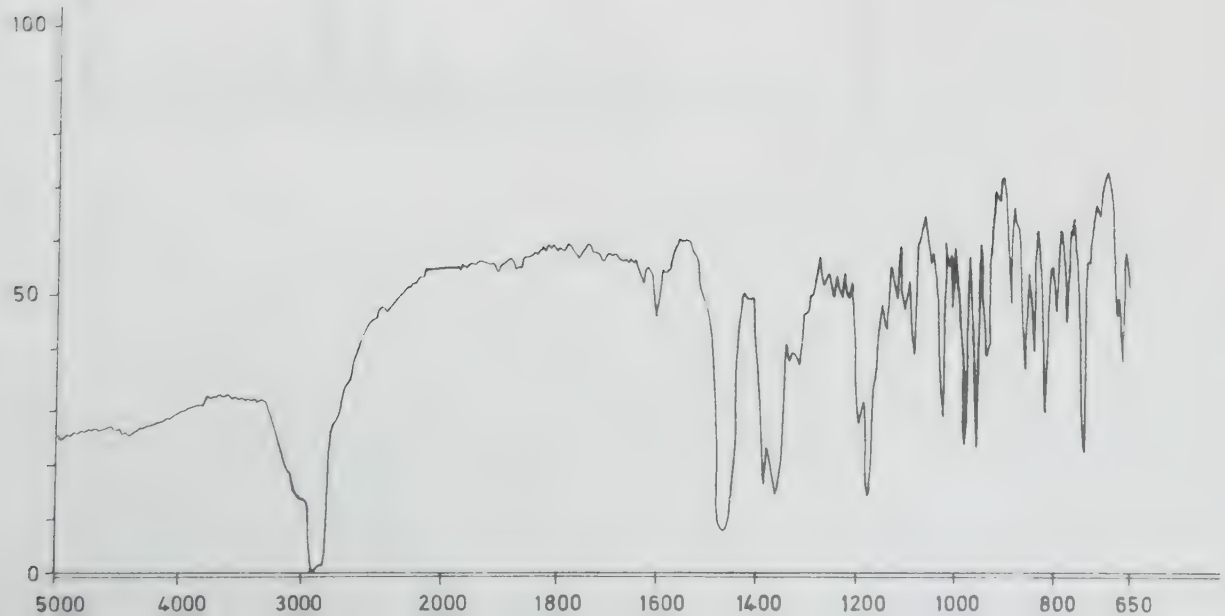
F = 17[illegible]° - 181°

spectre U.V

méthanol c = 112.10⁻⁴ g/l

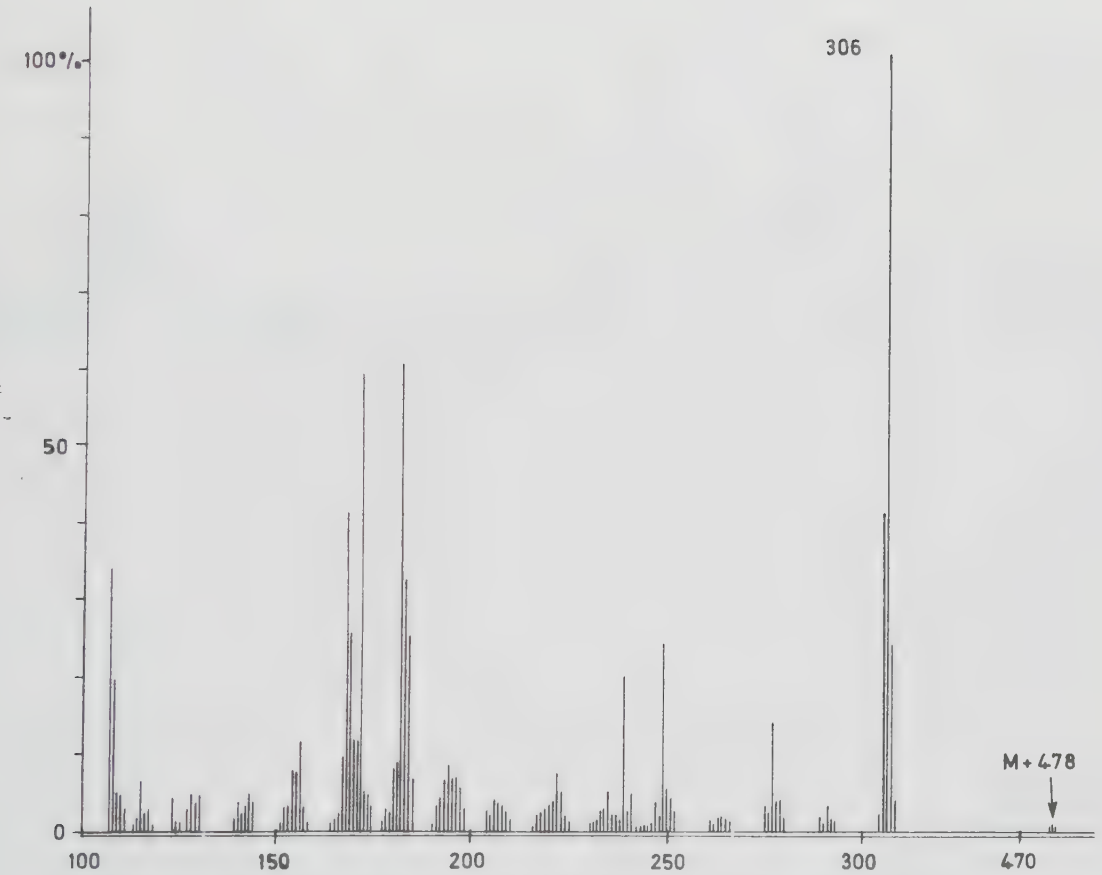


spectre I.R



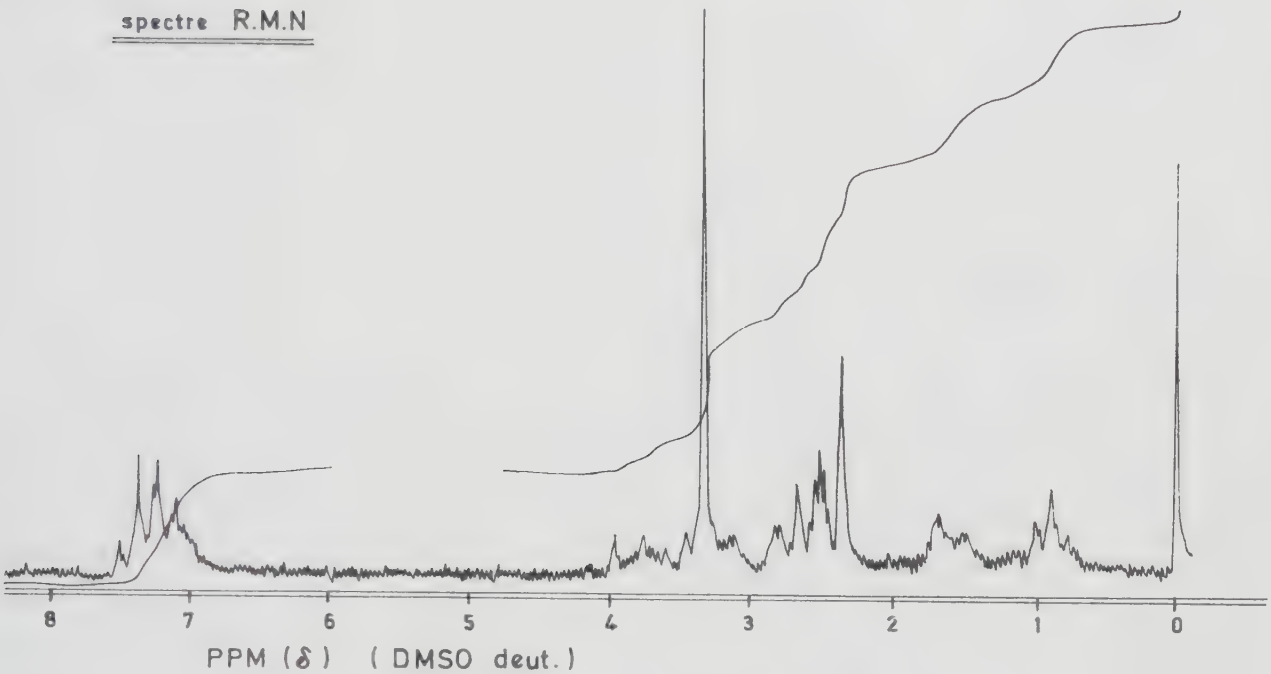
ESTER TOSYLIQUE DU DESOXY EBURNAPHYLLINOL

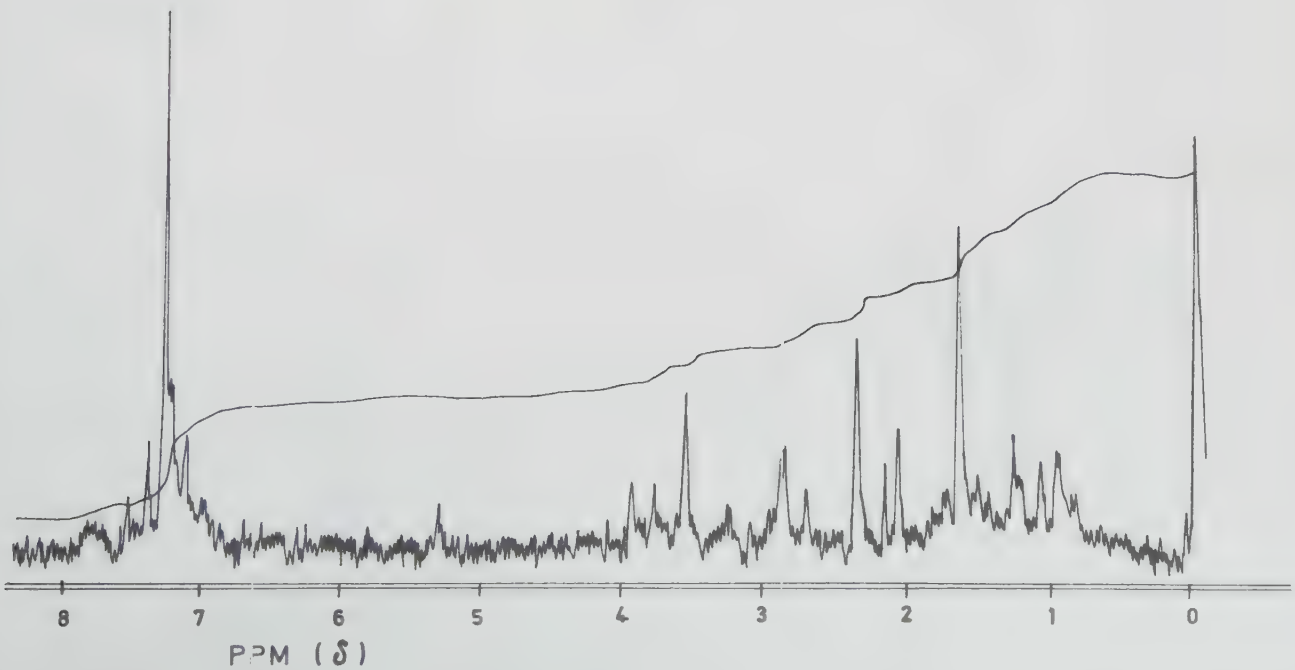
spectre DE MASSE



ESTER TOSYLIQUE DU DESOXY EBURNAPHYLLINOL

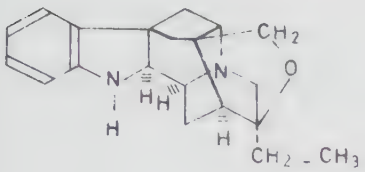
spectre R.M.N





CYCLO-7,22 DIHYDRO-1 DESOXY-1 TURNAMYLLINOL XXIII

$C_{20}\ H_{24}\ O\ N_2$

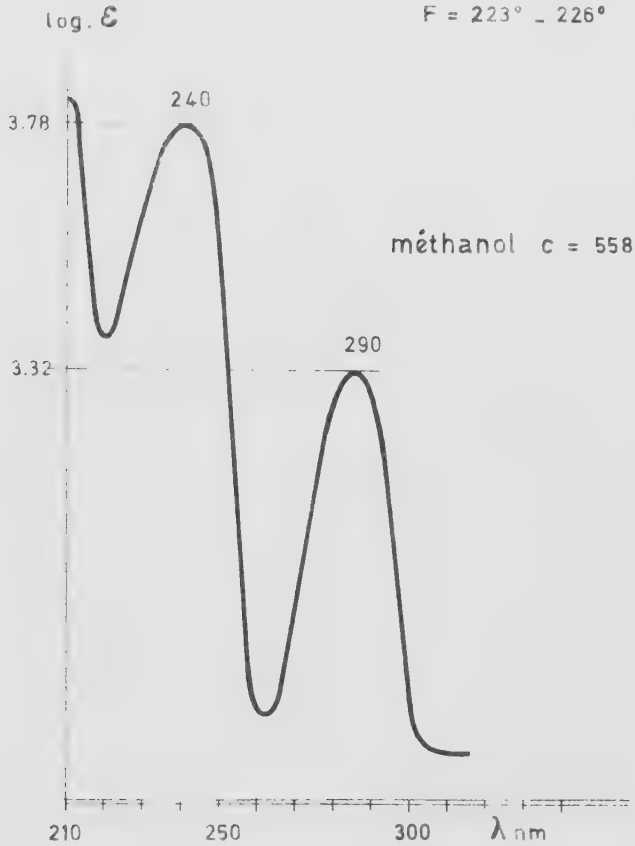


$[\alpha]_D = +66°$

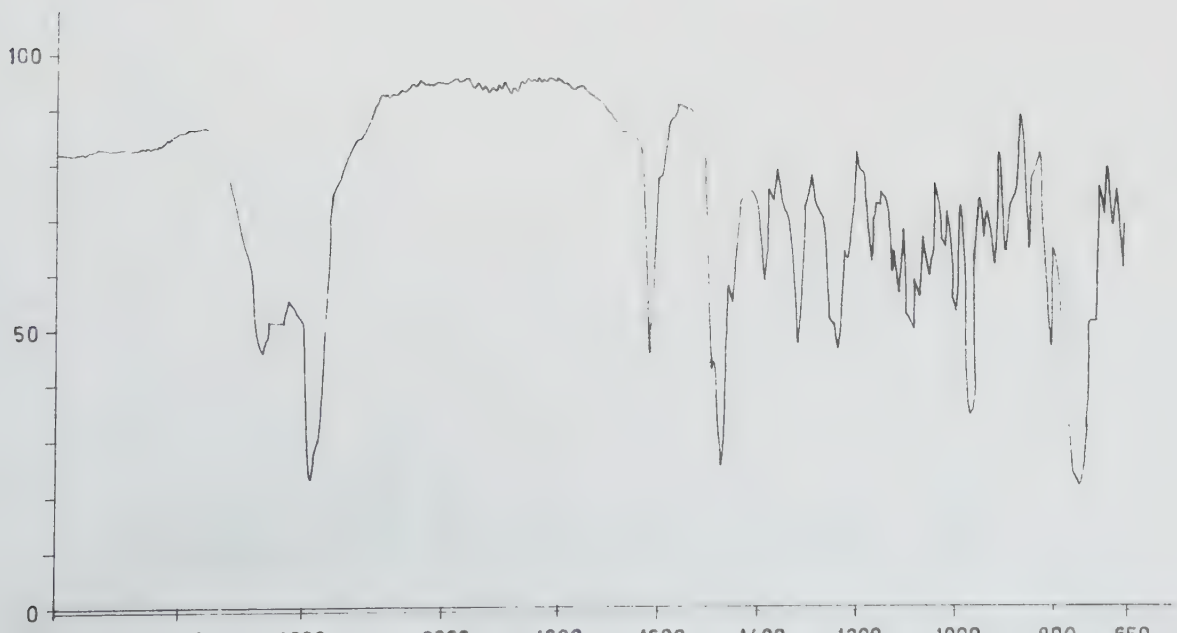
(méthanol - c = 0,78)

F = 223° - 226°

spectre U.V

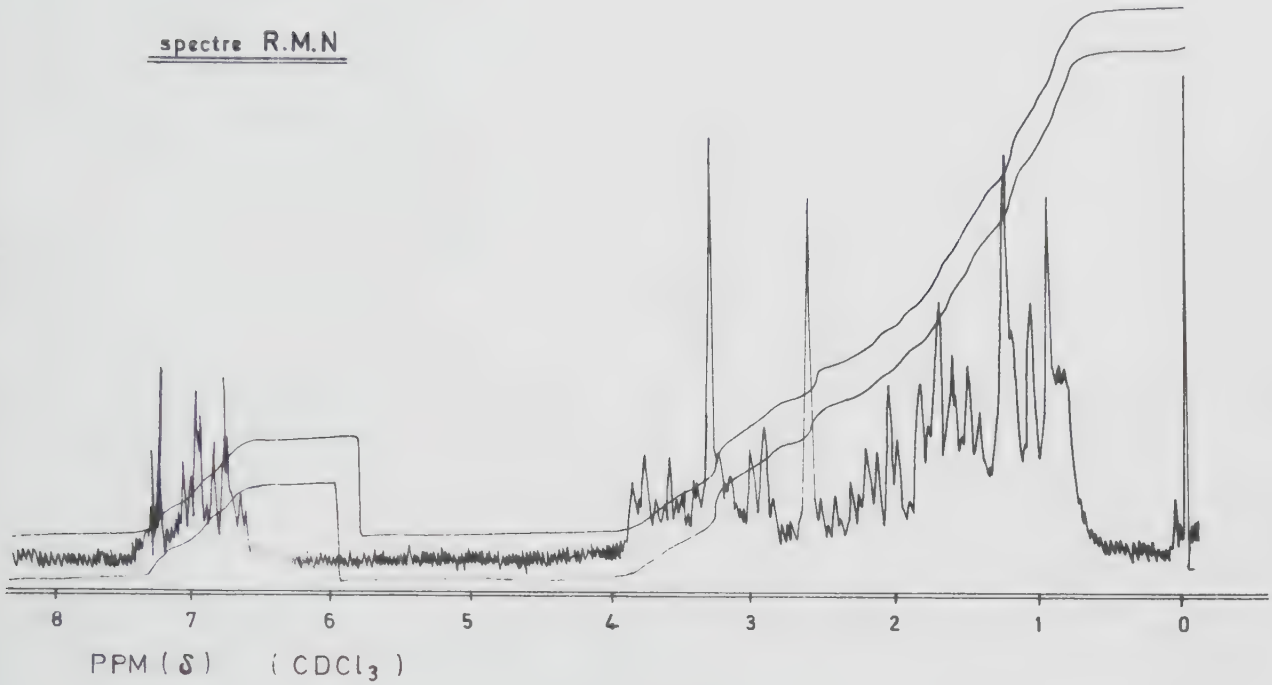


spectre I.R

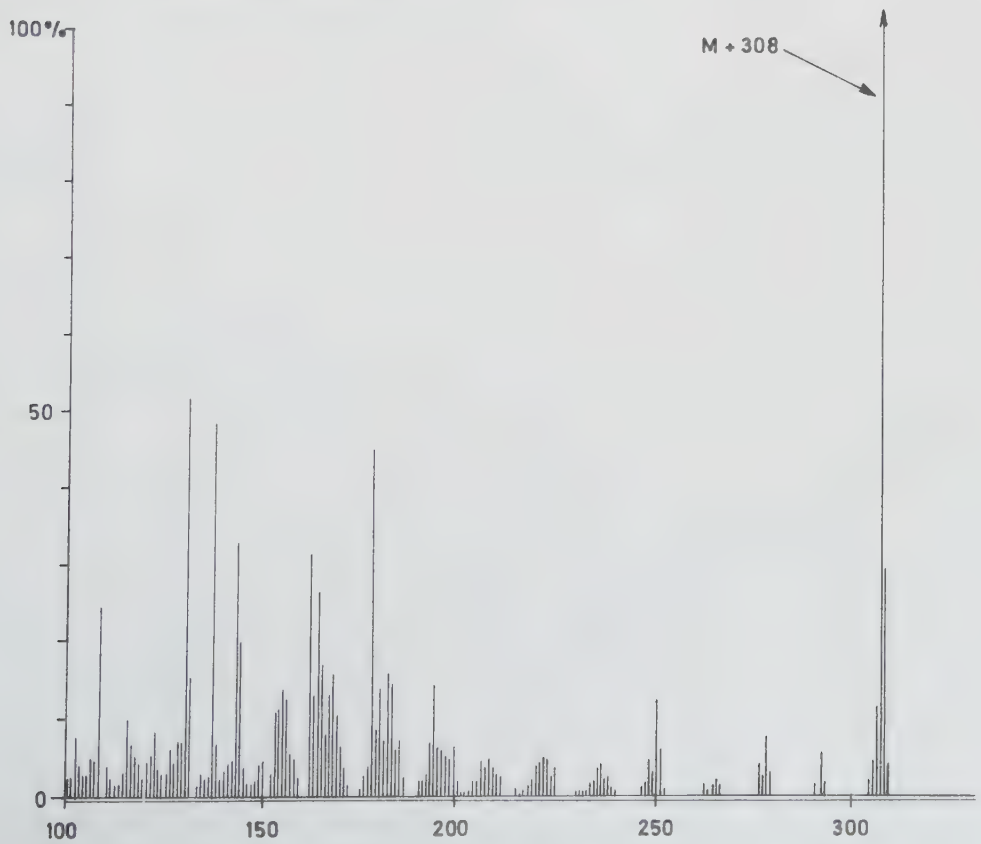


CYCLO-7.22 DIHYDRO-1.2 DESOXY EBURNAPHYLLINOL

spectre R.M.N

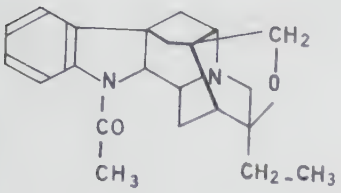


spectre DE MASSE



N-ACETYL CYCLO-7.22 DIHYDRO-1.2 DESOXY EBURNAPHYLLINOL XXIV

$C_{22}\ H_{26}\ O_2\ N_2$



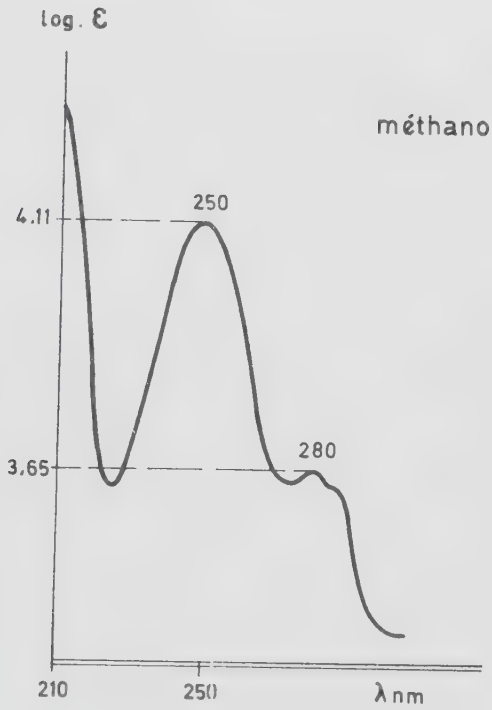
$[\alpha]_D = +53°$

(méthanol c = 0.5)

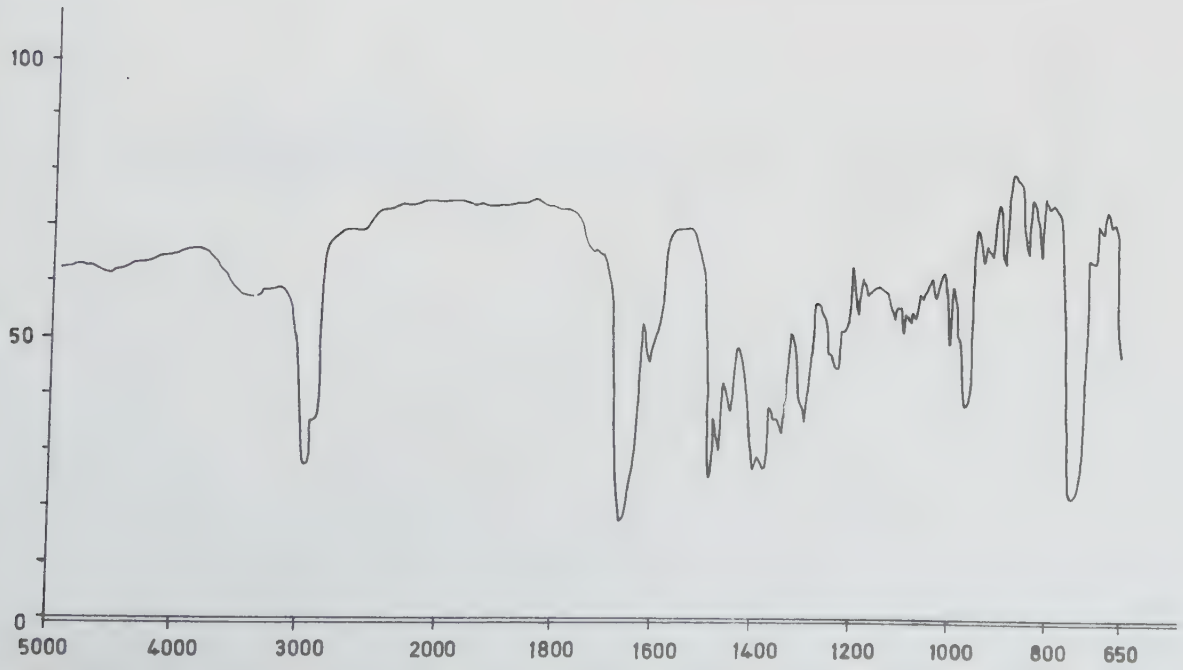
F = 135 - 138°

spectre U.V

méthanol $c = 10 \cdot 10^{-3}$ g/l



spectre I R

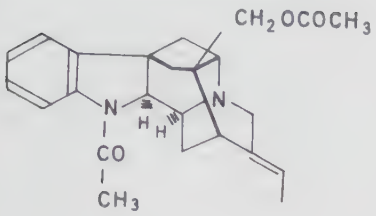


N - ACETYL CYCLO - 7.22 DIHYDRO - 1.2 DESOXY EBURNAPHYLLINOL

spectre DE MASSE

DERIVÉ INDOLINIQUE _ HEXACYCLIQUE DI_ACÉTYLÉ XXV

$C_{24}\ H_{28}\ O_3\ N_2$

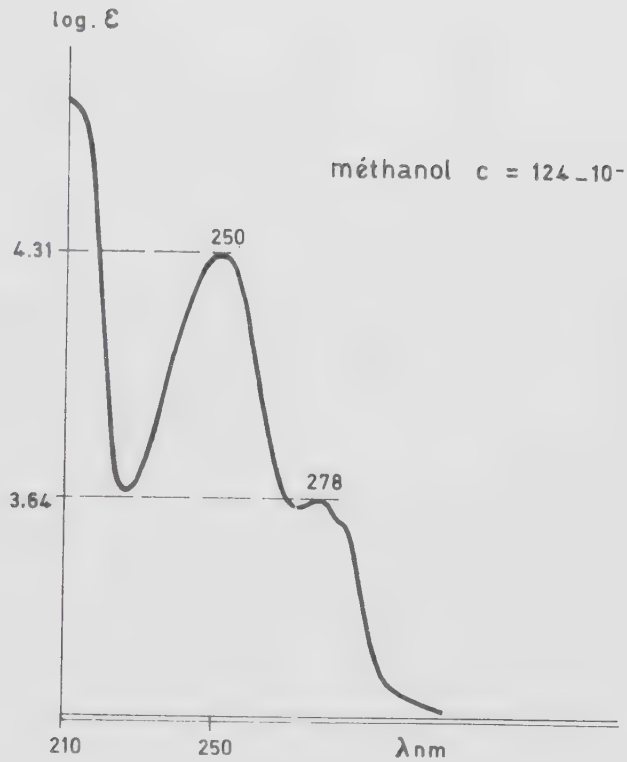


$[\alpha]_D = -11°7$

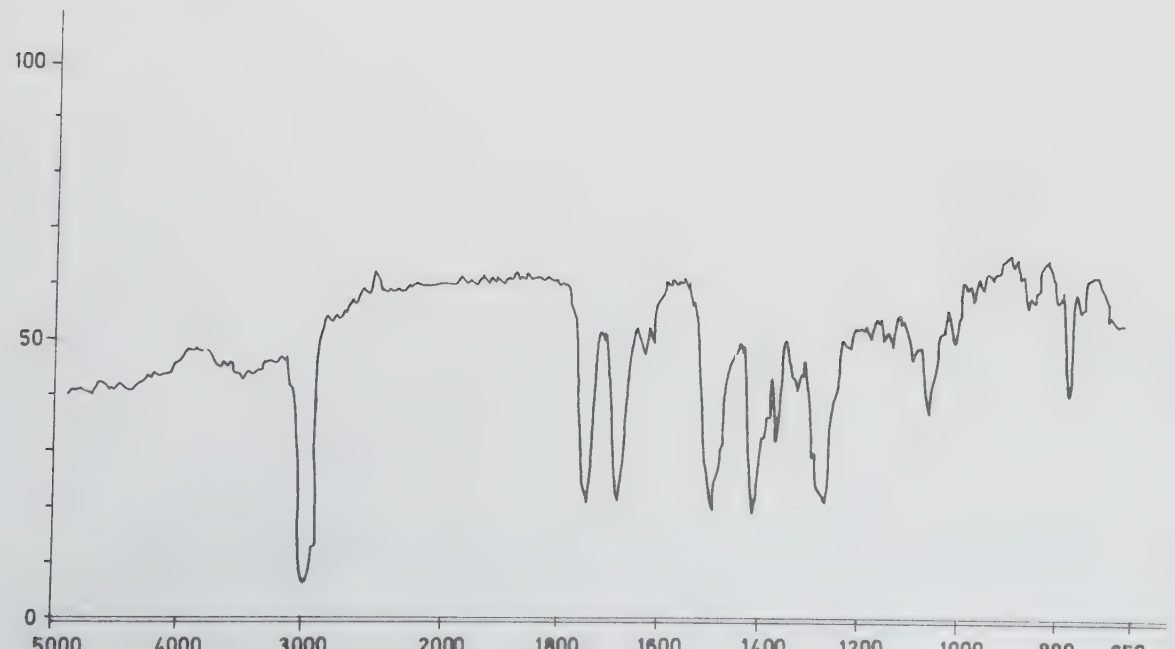
(CHCl _ c = 0,5)

F = 158° _ 160°

spectre U.V

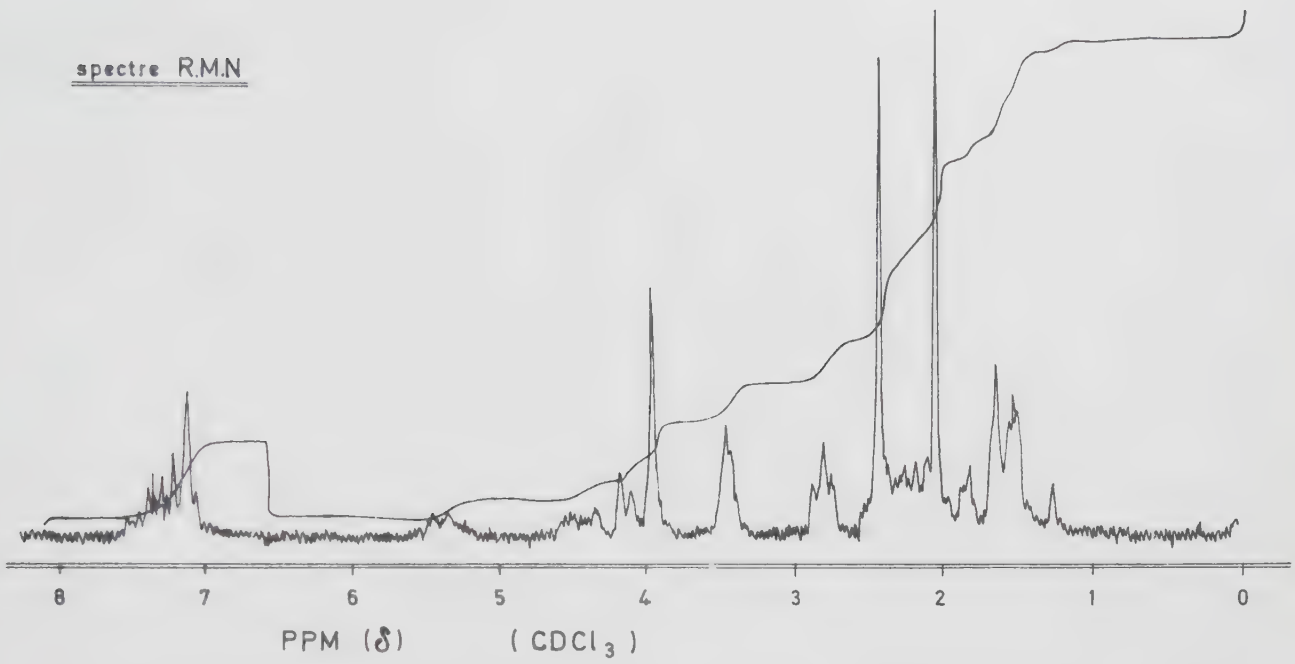


spectre I.R

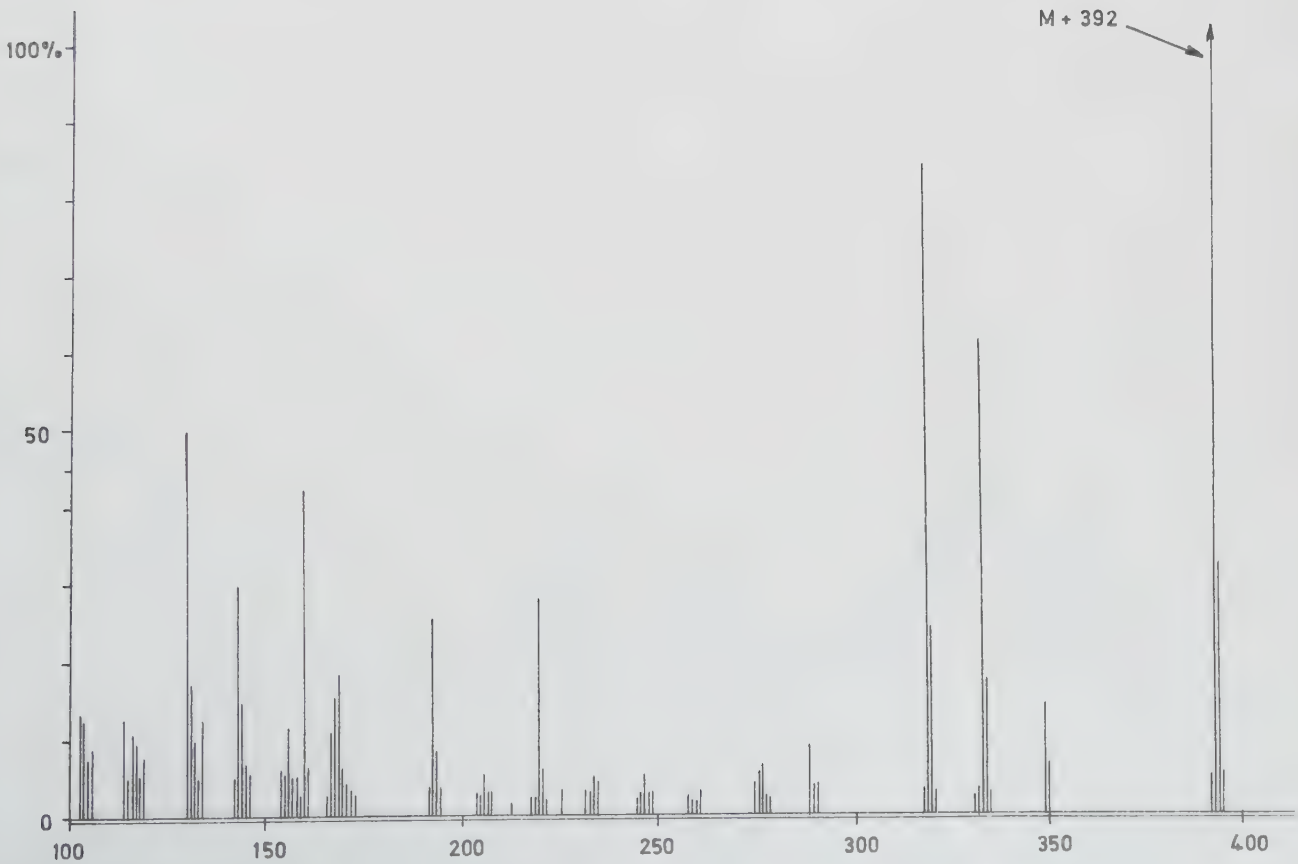


DERIVÉ INDOLINIQUE HEXACYCLIQUE DI-ACÉTYLÉ XXV

spectre R.M.N



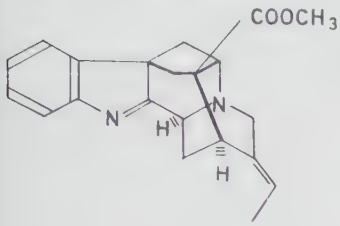
spectre DE MASSE



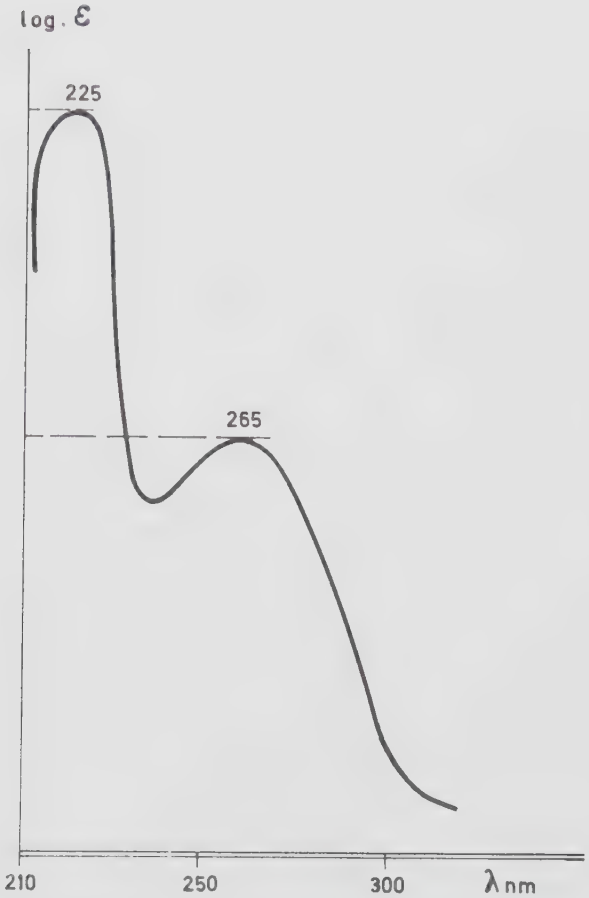
INDOLENINE - ESTER XXVII

M + 334

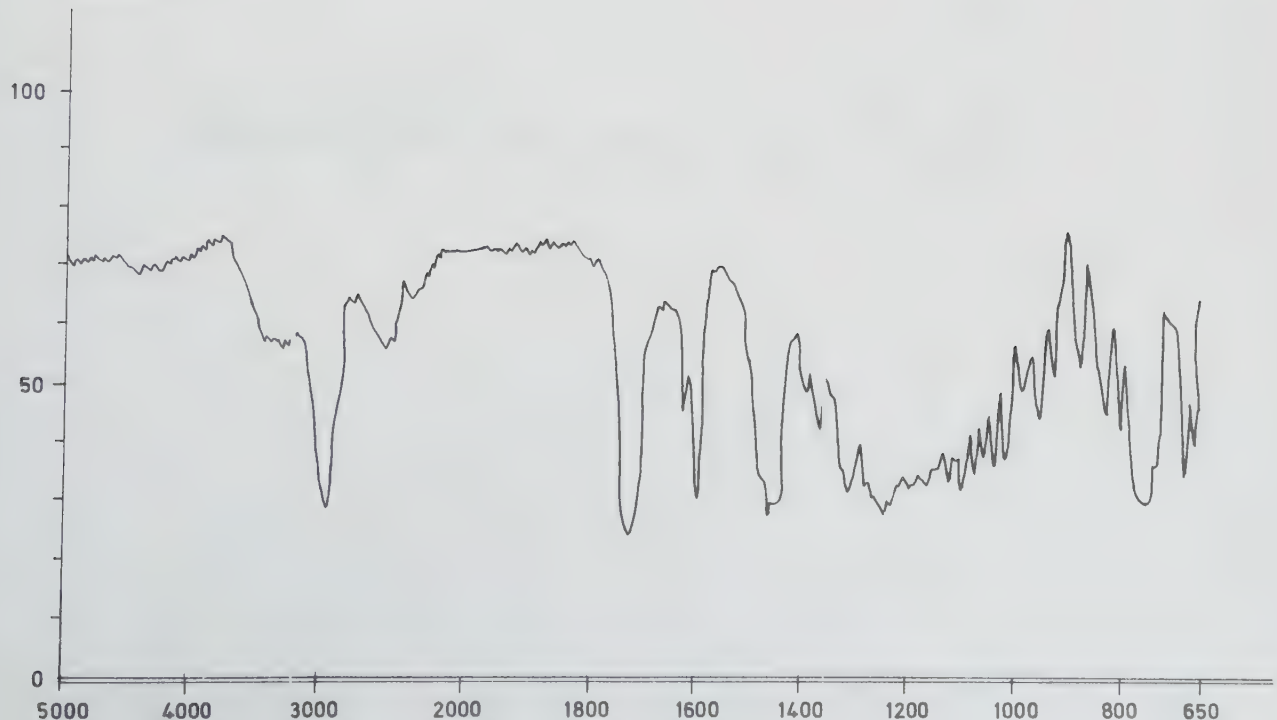
$C_{21}\ H_{22}\ O_2\ N_2$



spectre U.V

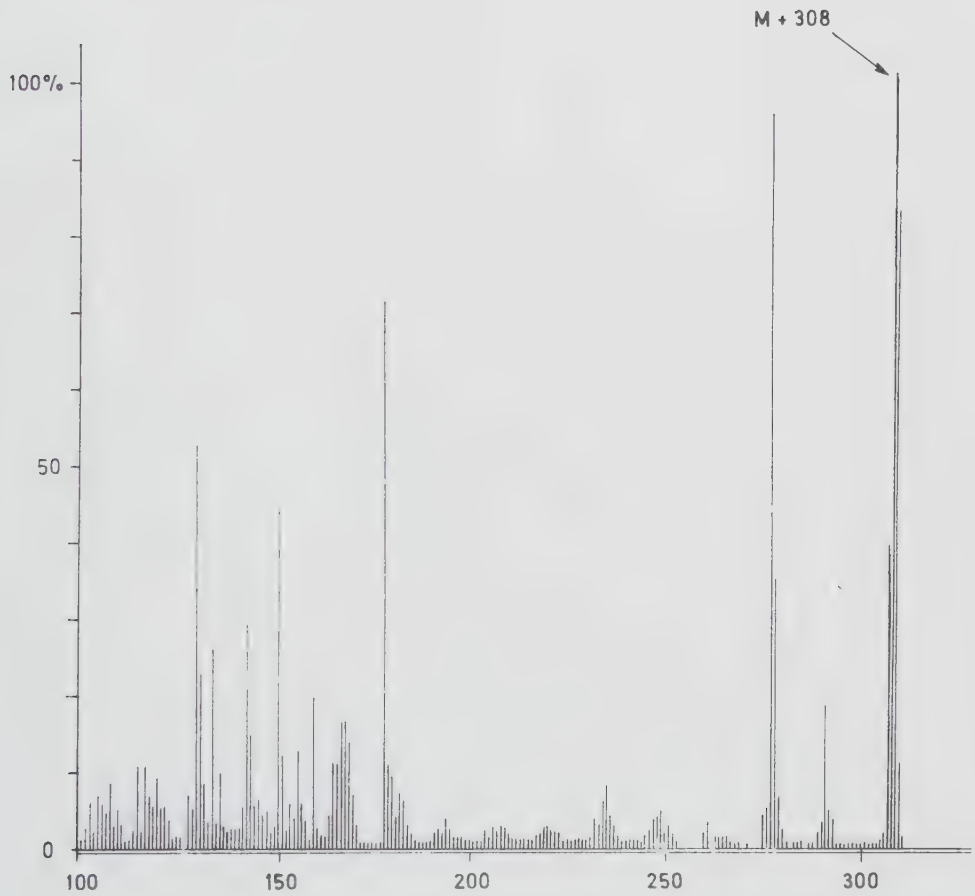


spectre I.R



ALCOOL INDOLINIQUE HEXACYCLIQUE XXVIII

spectre DE MASSE



A N N E X E S

ALCALOÏDES ISOLES DU GENRE HUNTERIA

TABLEAU I.

GENRE	PARTIE ETUDIEE	ALCALOÏDES	STRUCTURE (tableau II)	REFERENCE	
				Isolement	Structure
H. corymbosa	Feuilles	Corymine	I	10	10,7
H. umbellata	Feuilles	Erinine	IV	12	8
		Erinicine	V	12	8
		Corymine	I	12	10,7
		Alc. PUA-6	/	12	/
	Graines	Corymine	I	7	10,7
		Acétylcorymine	II	7	7
		Isocorymine	VI	7	7
H. eburnea	Ecorces	N_b-méthyl (−) akuammicine	VII	1	1
		N_b-méthylyohimbol	VIII	1	1
		α^b-hunterburnine	IX	1	1
		β-hunterburnine	X	21	21
		Huntrabrine	XI	5	5
		N_b-méthyl-dihydrocorynanthéol	XII	5	5
		Burnamicine	XIII	4	4
		Burnamine	XV	6	22
		Kopsinilam	XVII	11	11,9
		Pleiocarpinilam	XVIII	11	11,9
		Pleiocarpinine	XIX	11	11,9
		Pleiocarpine	XX	11	11,9
		(−) éburnamine	XXI	2	3,23
		(+) -isoéburnamine	XXII	2	3,23

TABLEAU I. (suite)

GENRE	PARTIE ETUDIEE	ALCOLÏDES	STRUCTURE (tableau II)	REFERENCE	
				Isolement	Structure
H. eburnea	Ecorces	(+)-éburnamonine	XXIII	2	3,23
		(+)-éburnaménine	XXIV	2	3,23
		Hunteriamine	/	20	
		Hunterine	/	15	
		Pleiocarpamine	/	6	
		Hunteracine (Cl-)	/	5	
		Hunteramine	/	5	
		Néburnamine	/	6	
		H-alcaloïde F	/	5	
		H-alcaloïde H	/	5	
		H-alcaloïde I	/	5	
		H-alcaloïde J	/	5	
		H-alcaloïde K	/	5	
		H-alcaloïde N	/	5	
	Graines	N_b-méthyl (—) akuammicine	VII	16,19	1
		Eburine	XXV	16,19	17,19
		Eburcine	XXVI	16,19	17,19
		Eburénine	XXVII	16,19	17,19
		(—)-éburnamine	XXI	16,19	3,23
		(+)-isoéburnamine	XXII	16,19	3,23
		(+)-éburnamonine	XXIII	16,19	3,23
		(+)-éburnaménine	XXIV	16,19	3,23
		Corymine	I	16,19	10,7

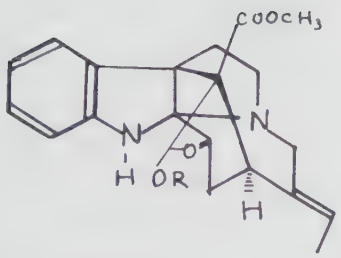
ALCALOÏDES ISOLES DU GENRE HUNTERIA

TABLEAU I (suite)

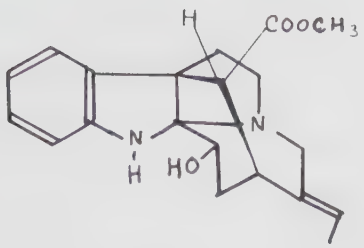
GENRE	PARTIE ETUDIEE	ALCALOÏDES	STRUCTURE (tableau II)	REFERENCE	
				Isolement	Structure
H.eburnea	Feuilles	Acétylcorymine	II	13, *	7
		Desformocorymine	III	13, *	10
		Corymine	I	13, *	10,7
		Erinine	IV	13, *	8
		Erinicine	V	13, *	8
		Geissoschizol	XIV	13, *	18
		Eburnaphylline	XVI	13, *	14, *

*Présente thèse

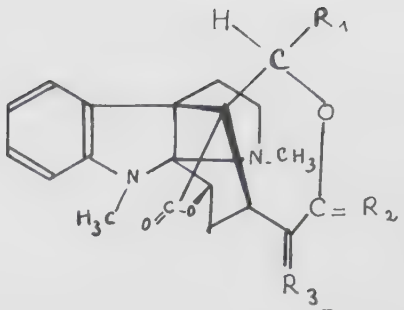
TABLEAU II



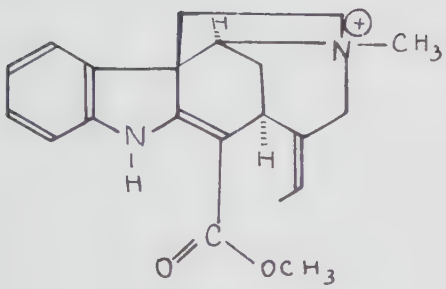
I: R=-H
II: R=-COCH$_3$



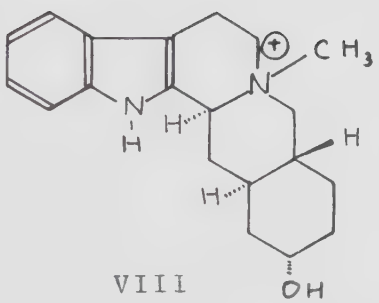
III



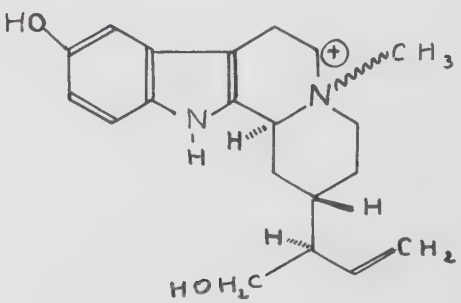
	R_1	R_2	R_3
IV=-	H	=O	=CH-CH_3
V=-	H	=O	<H / CH_2-CH_3
VI=-	OH	<H / H	=CH-CH_3



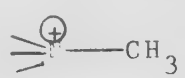
VII

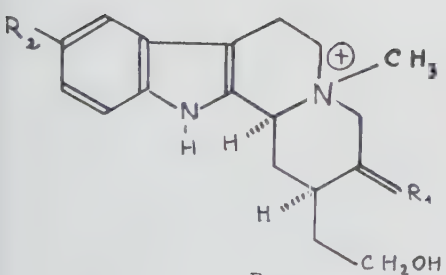


VIII

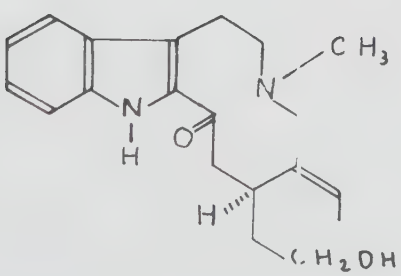


IX:

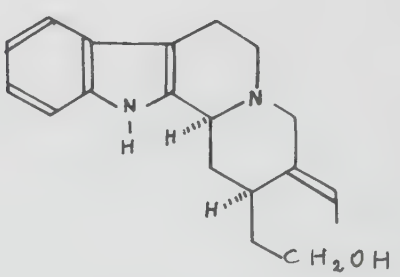
X: 



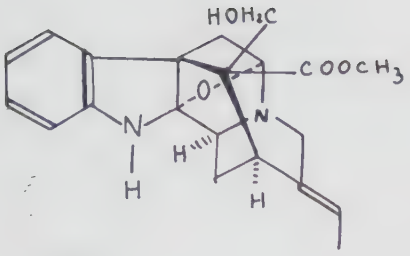
	R_1	R_2
XI:	=CH-CH_3	OH
XII:	<H / CH_2-CH_3	H



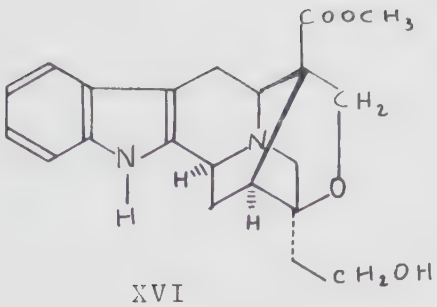
XIII



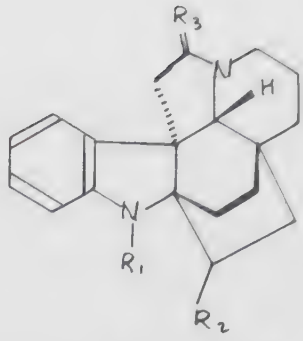
XIV



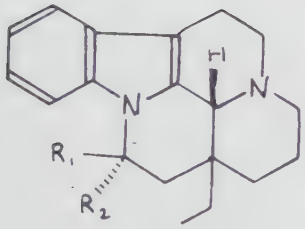
XV



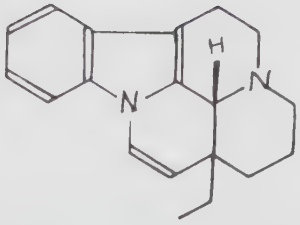
XVI



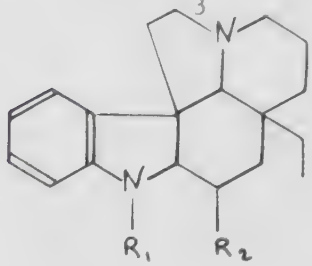
	R_1	R_2	R_3
XVII:	H	$COOCH_3$	=O
XVIII:	CH_3	$COOCH_3$	-C
XIX :	CH_3	$COOCH_3$	H 2
XX :	$COOCH_3$	$COOCH_3$	H 2



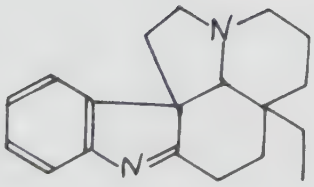
	R	P 2
XXI:		
XXII:		H
XIII:		



XXIV



	R_1	R_2
XXV :	H	$COOCH_3$
XXVI:	$COOCH_3$	$COOCH_3$



XXVII

BIBLIOGRAPHIE

1 - ASHER (J.D.M.), ROBERTSON (J.M.), SIM (G.A.), BARTLETT (M.F.), SKLAR (R.) et TAYLOR (W.I.) . Proc.chem. Soc., 1962, 72

2 - BARLETT (M.F.), TAYLOR (W.I.) et RAYMOND-HAMET .C.R. Acad. Sc. 1959, 249, 1259

3 - BARTLETT (M.F.) et TAYLOR (W.I.) . J. amer. chem.Soc., 1960, 82, 5941

4 - BARTLETT (M.F.) et TAYLOR (W.I.) . J. amer. chem. Soc., 1963 85, 1203

5 - BARTLETT (M.F.), KORZUN (B), SKLAR (R), SMITH (A.F.) et TAYLOR (W.I.) .J. org.chem., 1963, 28, 1445

6 - BARTLETT (M.F.), SKLAR (R), SMITH (A.F.) et TAYLOR (W.I.) J. org.chem., 1963, 28, 2197

7 - BEVAN (C.W.L.), PATEL (M.B.), REES (A.H.), HARRIS (D.R.) MARSHAK (N.L.) et MILLS (H.H.) . chem. and Ind., 1965,603
BEVAN (C.W.L.), PATEL (M.B.), REES (A.H.) et LOUDON (A.G.) Tetrahedron, 1967, 23, 3809

8 - BYCROFT (B.W.), HESSE (M.) et SCHMID (H.) . Helv.chim. Acta 1965, 48, 1598

9 - GOVIN DACHARI (T.R.), PAI (B.R.), RAJAPPA (S.), VISWA NATHAN (N.), KUMP (W.G.), NAGARAJAN (K.) et SCHMID (H.) Helv.chim. Acta, 1962, 45, 1146

10 - KIANG (A.K.) et SMITH (F.G.) . Proc.chem.Soc., 1962, 298

11 - KUMP (C) et SCHMID (H.) . Helv.chim.Acta, 1962, 45, 1090

12 - KUMP (C), PATEL (M.B.), ROWSON (J.M.), HESSE (M.) et SCHMID (H) Pharm.Acta Helvetiae, 1965, 40, 586

13 - MORFAUX (A.M.), OLIVIER (L.), LÉVY (J.) et LE MEN (J.) Ann. ph. fr., 1969, 27, n° 11, 679

14 - MORFAUX (A.M.), OLIVIER (L.), et LE MEN (J.) . Bull.Soc.Chim, 1971,11,3967.

15 - NEUSS (N.) et CONE (N.J.). Experientia, 1960, 16, 302

16 - OLIVIER (L.), QUIRIN (F.), DAS (B.C.), LÉVY (J.) et LE MEN (J.) Ann.ph.fr., 1968, 26, 105

17 - OLIVIER (L.), QUIRIN (F.), MAUPERIN (P.), LÉVY (J.) et LE MEN (J.) . C.R. Acad.Sc., Ser.C. 1970, 270 (20), 1667

18 - PUISIEUX (F.) . Thèse Doct. Sc., Paris, 1960

19 - QUIRIN (F.) . Thèse Doct. Ph., Reims, 1970

20 - RENNER (U.) .Z.physiol.Chem., 1963, 331, 105

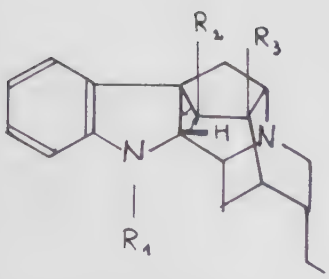
21 - SCOTT (C.C.), SIM (G.A.) et ROBERTSON (J.M.) . Proc.Chem.Soc. 1962, 355

22 - TAYLOR (W.I.), BARTLETT (M.F.), OLIVIER (L.), LÉVY (J.) et LE MEN (J.) . Bull. Soc. chim., 1964, 392

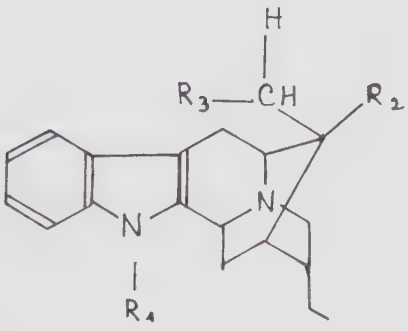
23 - TROJANEK (J.), KOBLICOVA (Z.) et BLAHA (K.) Chem. and Ind., 1965, 1261

SCHEMA DE FRAGMENTATION EN SPECTROMETRIE DE MASSE

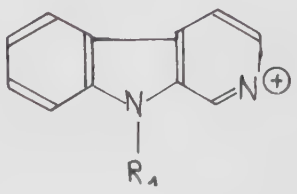
a) selon les travaux de Biemann (1)



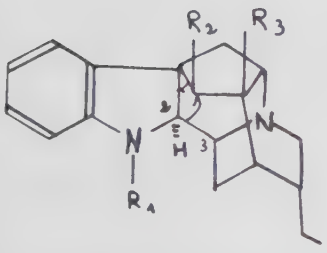
-indoline 2β-H
(du type ajmaline)



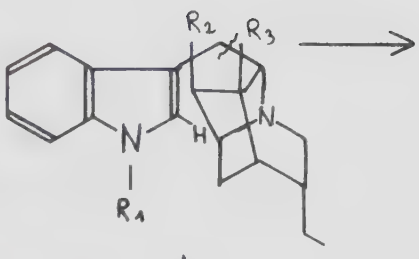
a



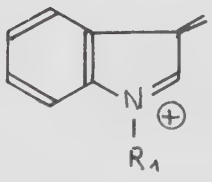
b non protoné $R_1=CH_3$ m/e182
b'protoné $R_1=CH_3$ m/e183



-indoline 2α-H
(du type quebrachidine-vincamédine)



c

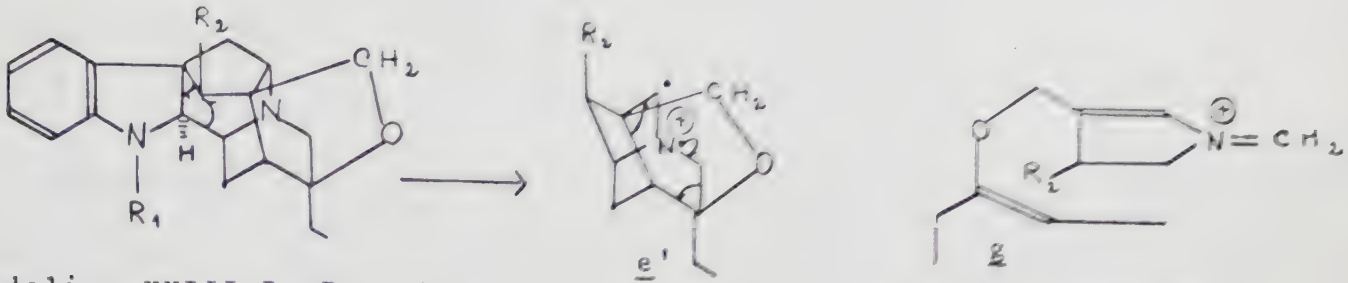


d R_1 =H m/e 130

e

f

b) application aux dérivés de l'éburnaphylline (1)



-indoline XXIII $R_1=R_2=H$ } g : $R_2=H$ m/e 178 et d { $R_1=H$ m/e130 ; $R_1=COCH_3$ m/e172

-XXIV $R_1=COCH_3$ $R_2=H$ }

-XXV $R_1=COCH_3$ $R_2=H$ $R_3=CH_2OCOCH_3$ h : $R_2=H$ $R_3=CH_2OCOCH_3$ m/e 220 et d m/e172

c) application à un dérivé de la polyneuridine(2)

-XXVIII $R_1=R_2=H$ $R_3=CH_2OH$ h : $R_2=H$ $R_3=CH_2OH$ m/e178 et d m/e130

---

1) BIEMANN (K), BOMMER (P.), BURLINGAME (A.L.) et Mc MURPAY (W.J.); J. amer. chem.Soc., 1964, 86, 4624

2) MORFAUX (A.M.), OLIVIER (L.), et LE MEN (J.); Bull.Soc. chim., 1971, 11, 3967

TABLE DES MATIÈRES

pages

INTRODUCTION 10

CHAPITRE I : Etude botanique 15

CHAPITRE II : Etudes chimiques personnelles 25

A - Chimie extractive 26

première partie : extraction des alcaloïdes totaux 26

deuxième partie : isolement des alcaloïdes purs 27

troisième partie: caractérisation des alcaloïdes isolés 31

B - Chimie structurale 38

Détermination de la structure de l'éburnaphylline .. 38

première partie : analyse spectrale (hypothèse sur les groupements fonctionnels et enchainements partiels 39

deuxième partie : analyse fonctionnelle 40

troisième partie: conclusion partielle et hypothèse de structure globale 48

quatrième partie: établissement de la structure globale par corrélation avec la polyneuridine 51

CONCLUSION 63

PARTIE EXPERIMENTALE 64

A - Chimie extractive 69

I - Isolement des alcaloïdes totaux 69

II - Fractionnement des alcaloïdes par cristallisation.. 69

pages

III - Fractionnement des alcaloïdes par chromatographie sur colonne 70

IV - Purification et caractères physico-chimiques de chacun des huit alcaloïdes isolés 71

3 - Chimie structurale 78

I - Analyse fonctionnelle 78

II - Corrélation avec la polyneuridine 88

Tableaux de formules et de spectres..... 102

BIBLIOGRAPHIE 98

ANNEXES

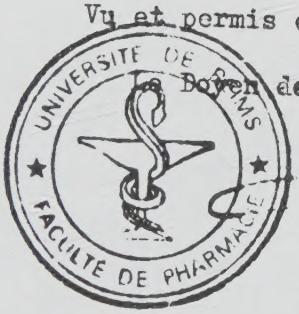
- Alcaloïdes isolés du genre Tabernaemontana 141

- Schéma de fragmentation en spectrométrie de masse 148

Vu, le Président de thèse,

femen

Vu et permis d'imprimer,



Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de Reims,

femen